



TITLE:

グリニャール反応の機構に関する研究(Dissertation_全文)

AUTHOR(S):

片桐, 利真

CITATION:

片桐, 利真. グリニャール反応の機構に関する研究. 京都大学, 1988, 理学博士

ISSUE DATE:

1988-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k3921>

RIGHT:

学位申請論文

グリニャール反応の機構に関する研究

片桐利真

()

学位申請論文

グリニャール反応の機構に関する研究

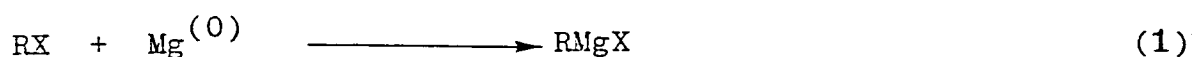
片桐利真

目次	
1 序論	- 1 -
2. 結果と考察	- 8 -
2・1 ベンジルの反応	- 8 -
2・1-1 ラジカル種の発生と反応生成物について	- 8 -
2・1-2 ラジカル中間体の構造	- 21 -
2・1-3 アルキル（又はアリール）ラジカルの移動過程について	- 32 -
2・2 モノケトンの反応	- 42 -
2・2-1 ラジカル種の発生と反応生成物について	- 42 -
2・2-2 ラジカル中間体の構造	- 48 -
2・2-3 ラジカル中間体の挙動	- 65 -
2・2-4 付加反応と還元反応の比較	- 69 -
3. 反応の機構	- 79 -
4. 実験の部	- 81 -
4・1 反応溶媒 グリニャール試薬 基質ケトンの調製	- 81 -
4・2 反応容器	- 83 -
4・3 ESR法による測定	- 85 -
4・4 反応速度定数の決定	- 85 -
4・5 反応生成物の定量	- 85 -
4・6 個々の反応について	- 86 -
4・6-1 ベンジルの反応	- 86 -
4・6-2 フルオレノンの反応	- 89 -
4・6-3 1-メチルフルオレノンの反応	- 91 -
4・6-4 ベンゾフェノンの反応	- 91 -
4・6-5 2-メチルベンゾフェノンの反応	- 92 -
4・6-6 4-メチルベンゾフェノンの反応	- 93 -
5. 引用文献	- 96 -
6 謝辞	- 100 -

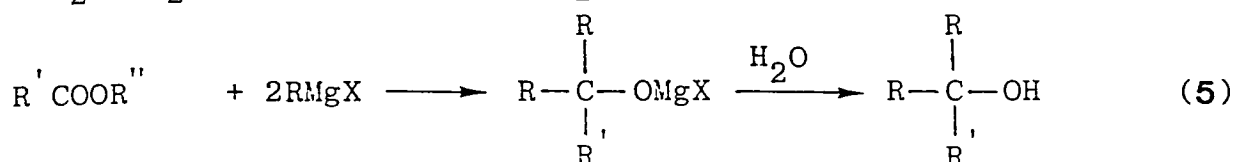
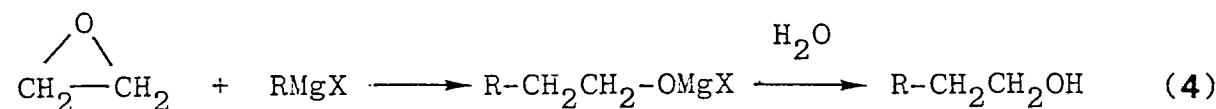
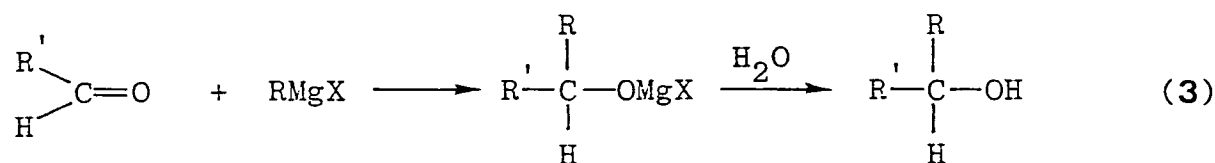
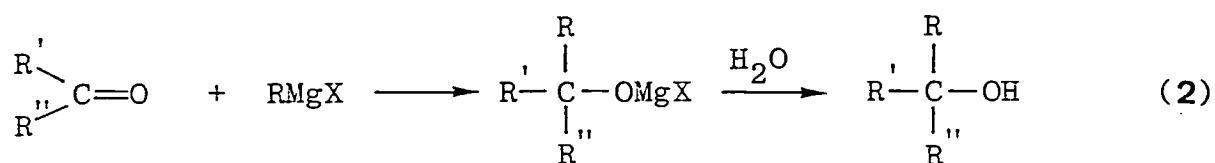
1. 序論

炭素-炭素結合の形成は有機合成化学において最も重要な課題であり、その目的で多くの手段が開発されてきている。近年、有機金属試薬を用いた炭素-炭素結合の形成は生理活性物質などの合成における一般的な手段として広く実験室的に用いられている。これらの有機金属試薬の先駆けとなったのが、1901年 V.Grignard により開発されたグリニャール試薬である。¹⁾

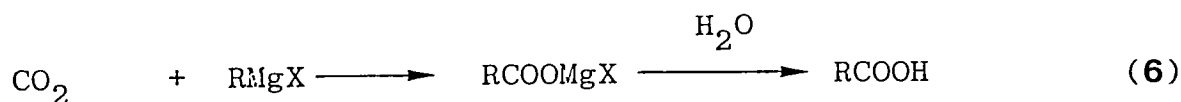
グリニャール試薬は、一般に " RMgX " と書き表される化合物であり、乾燥したエーテル系溶媒中において金属マグネシウムとアルキル（又はアリール）ハライドとを反応させることにより容易に得ることができる。²⁾



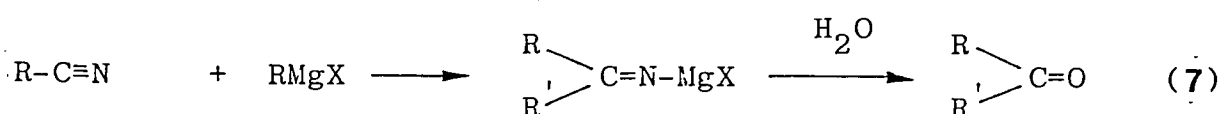
このようにして簡単に得られるグリニャール試薬は高い反応性を持ち、種々の極性官能基と容易に反応する。たとえば、ケトン、アルデヒド、エポキシド、エステルとの反応でアルコールを生成し、



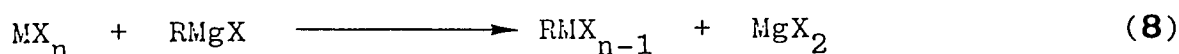
また、二酸化炭素との反応においてカルボン酸を生成し、



さらにニトリルとの反応においてはケトンを生成する。



また、グリニャール試薬は合成が容易であり高収率であるため、多くの有機金属化合物の前駆体としても用いられている。³⁾

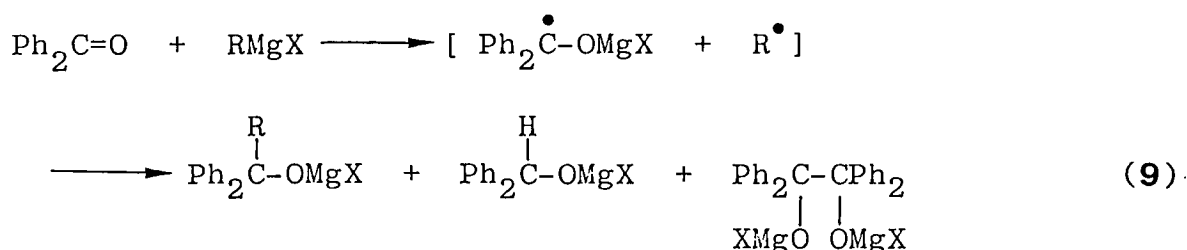


このグリニャール試薬とケトンとの反応の機構は、有機金属化合物の反応モデルとして、試薬の発明以来多数の研究者達によって研究されてきている。⁴⁾ 古くから、この反応はグリニャール試薬中の炭素-マグネシウム結合間の分極により生じたカルバニオンの性質を持つアルキル（又はアリール）基の、カルボカチオンの性質を持つカルボニル炭素へのイオンの付加反応であると考えられてきた。⁵⁾ しかし、ここ25年間の研究によりこの反応がグリニャール試薬からケトンへの電子移動により開始するラジカル反応であることが明らかにされてきた。

グリニャール反応におけるラジカル的な反応機構は、1929年に Blicke と Powers により、単に生成物だけの検討から、初めて提唱された。⁶⁾ 彼らは、ベンゾフェノンと種々のグリニャール試薬とのエチルエーテル溶媒中での反応について検討し、反応生成

物中に通常の付加生成物の他に還元生成物であるベンズヒドロール、あるいはベンゾフェノンが二量化したベンズピナコールの生成を確認した。このことより彼らはスキーム1のような反応機構を提唱した。

スキーム1⁶⁾



しかし、この時点において中間体ラジカル種の存在は、証明し得なかった。

1945年に開発された電子スピン共鳴(E SR)法が、1960年代に有機化学の分野で広く用いられるようになり、このグリニャール反応の中間体ラジカルに関する直接的な知見が得られるようになった。

1964年、丸山は、種々のベンゾフェノン誘導体とエチルマグネシウム・ブロミド(E tMgBr)、フェニルマグネシウム・ブロミド(P hMgBr)、あるいはp-トリルマグネシウム・ブロミド(p-CH₃C₆H₄MgBr)とをテトラヒドロフラン(THF)溶媒中低温で反応させると、その反応溶液中に大量のラジカル種が現れることを発見した。⁷⁾ ESRスペクトル、可視吸収スペクトルよりこの観測されたラジカル中間体は、電子移動により生じるベンゾフェノン類のメタル・ケチルラジカルに似ているが、単純なケチルラジカルではないことが示された。

ほぼ同時期、G. Russellらは、同じくESR法を用いてn-ブチルマグネシウム・ブロミド(n-BuMgBr)とベンゾフェノンとのTHF溶媒中における反応において、グリニャール試薬からベンゾフェノンへの電子移動により生じたベンゾフェノンのアニオンラジカルの生成を観測した。⁸⁾

1968年には、Blomberg と Mosher により、ネオペンチルマグネシウム・プロミドとベンゾフェノンとのTHF溶媒中における反応において、大量のラジカル種が発生することが報告されている。⁹⁾

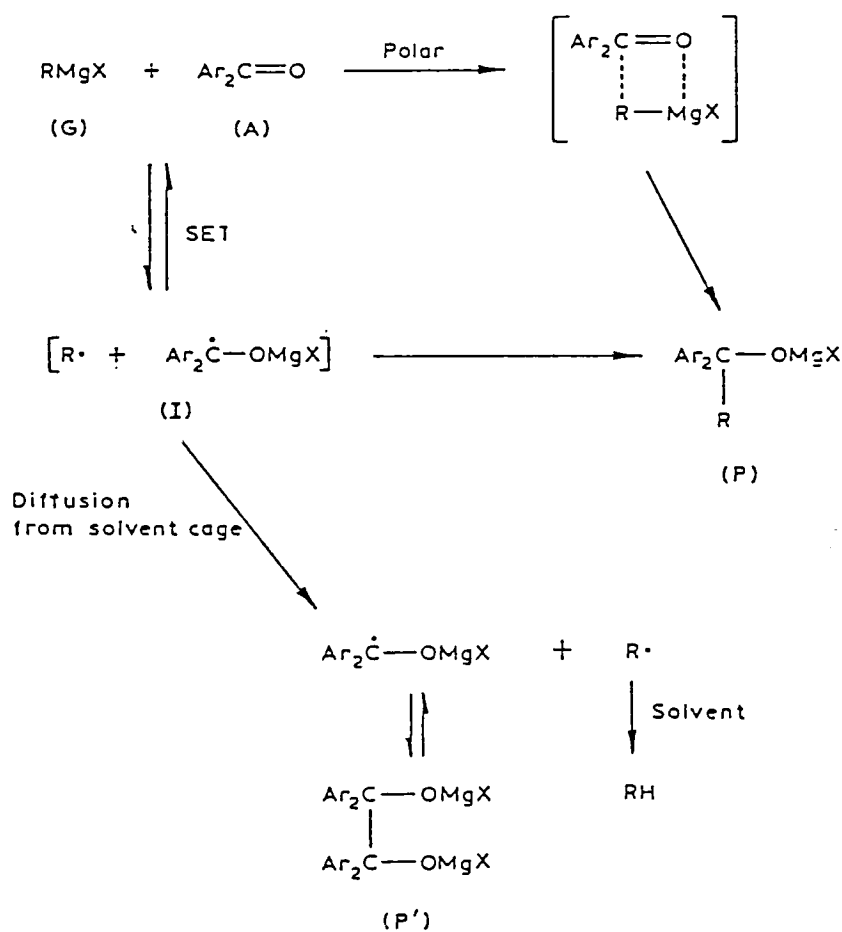
しかし、この観測されたラジカル中間体が、グリニャール反応の通常の付加生成物を与える反応の中間体であるのか、それとも還元生成物や二量体を生成する過程にのみ関与する中間体であるのかについては明らかにされていなかった。

その後、Ashby の研究グループは、種々の純度のマグネシウム金属を用いて作ったメチルマグネシウム・プロミド (MeMgBr) とベンゾフェノンとのエチルエーテル溶媒中での反応について検討し、このラジカル種の生成は金属マグネシウム中に含まれる微量の遷移金属の作用によるものであると考えた。¹⁰⁾

さらに、彼らは反応系に塩化鉄(III) (FeCl_3) を加えることにより反応溶液中に大量の安定なラジカル種を生じさせ、ラジカルの発生とベンズビナコールの生成とを関連づけようとした。¹¹⁾

あるいは、 MeMgBr と2-メチルベンゾフェノンとの反応において、溶液中にラジカル種の生成を認めたが、その絶対量が少ないことなどより、このようなラジカル種が通常の付加反応の中間体ではないと主張し、グリニャール反応はスキーム2のように、通常の付加物を与えるイオニックな反応と、還元生成物やケトンの二量体生成物を与えるラジカル反応から成ると結論した。¹²⁾

スキーム 2¹²⁾



Savin らは、 t -ブチルマグネシウム・ブロミド (t -BuMgBr) とベンゾフェノンとのジメトキシエタン (DME) 溶媒中での反応において、“副反応”により生成するイソブタンとイソブチレンの $^1\text{H-NMR}$ の CIDNP を観測し、この副反応がケージ外のラジカル反応であることを示した。¹³⁾

グリニャール正常付加反応も、熱的な電子移動により開始するラジカル反応であることが、Holm らの1971年からの一連の研究により明らかにされた。彼らは、ベンゾフェノン類のエチルエーテル溶媒中でのグリニャール反応が発熱反応であることを用いて、その反応速度を求めた。そして、正常反応のみをおこす MeMgBr の場合や、主に”副反応”がおこる t-BuMgCl の反応の場合などについて検討し、グリニャール試薬の酸化電位あるいはベンゾフェノン類の還元電位と反応速度の対数との間に直線関係が成立することを示した。¹⁴⁾ これは、ベンゾフェノン類のグリニャール反応においては、正常付加反応も いわゆる”副反応”も共通の発熱過程(Holmは律速過程と考えている)である電子移動により開始する反応であることを示唆する。

以上のように、グリニャール反応の機構が古くから考えられてきたようなカルバニオン種の反応ではなく、実際は、熱的な電子移動により開始するラジカル反応であることが確認されたが、¹⁵⁾ これに刺激され 近年、他の有機金属試薬などのカルバニオン種の反応、¹⁶⁾ あるいはヒドリド金属試薬の反応¹⁷⁾ が再検討され、これらの反応が電子移動により開始する反応であることが明らかにされつつある。¹⁸⁾

しかし、ケトンのグリニャール反応が、グリニャール試薬からケトンへの電子移動により開始する反応であることは明らかになったが、その電子移動により生じた反応中間体ラジカル種の構造、あるいはその中間体から生成物に至るアルキル(又はアリール)ラジカルの移動過程に関する知見はほとんどない。^{14, 15)}

また、Holm、^{19, 20)} Kaim²¹⁾ は、ESR法、あるいは可視吸収スペクトルなどにより確認された中間体ラジカル種が真の中間体であるか否かについてはなお疑問を提出している。

申請者は、このグリニャール反応の基質としてジケトン化合物であるベンジルを用いて研究を行い、^{22, 23)} その反応中に現れる中間体ラジカル種の構造をESR法、あるいは可視吸収スペクトル法を用いて決定し、その挙動を速度論的な手法を用いて詳細に検討することにより、反応機構を明らかにした。さらにモノケトン化合物を基質として用いた反応における反応中間体の構造と挙動、²⁴⁻²⁷⁾ あるいは反応生成物より²⁸⁾ ベンジルの反応において明らかにした反応機構が一般的なものであることを確認した。

2. 結果と考察

2・1 ベンジルの反応^{22,23)}

2・1-1 ラジカル種の発生と反応生成物について

グリニャール試薬、例えばフェニルマグネシウム・ブロミド (PhMgBr) とベンジル (1) とを厳密に乾燥かつ脱気したテトラヒドロフラン溶媒中において室温で反応させると、その PhMgBr とベンジルとのモル混合比 (ベンジル/グリニャール試薬 = B/G) に応じて2種類の室温でも安定なラジカル種が溶液中に現れた。これらのラジカル種は図1に示すような鋭い超微細構造を持つ ESR スペクトルを与えた。反応混合比 B/G が 1.0 よりも大きい、すなわちベンジルが過剰の条件では安定な紫色のラジカル種 (PCR) が観測された。可視領域においてこのラジカル種は 515 nm に吸収極大を持つ広幅な吸収スペクトルを示した。ESR スペクトルの超微細構造の解析より、この PCR はベンジルのアニオンラジカルを構成要素とするラジカル種 (2) であることが明らかになった。

一方、反応混合比 B/G が 1.0 よりも小さい、すなわちグリニャール試薬が過剰の条件では反応開始直後に一瞬反応溶液は紫色になったがすぐにその色は消失し、安定なオレンジ色のラジカル種 (GCR) が現れた。可視領域においてこのラジカル種は 472 nm に極大を持つ吸収スペクトルを示した。この GCR は α -フェニルベンゾイン・マグネシウム塩のアニオンラジカルを構成要素とするラジカル種 (3) であることが、ESR 法などを用いて確認された。

この2種類のラジカル種が同時に溶液中に現れることはなく、 $\text{B/G} = 1.0$ を境にして一方のみが観測された。

グリニャール試薬として PhMgBr に代えてメチルマグネシウム・ブロミド (MeMgBr) あるいはエチルマグネシウム・ブロミド (EtMgBr) をベンジルと反応させた場合も PhMgBr の場合と同じく、それぞれ2種類のラジカル種が $\text{B/G} = 1.0$ を境にして現れた。 MeMgBr とベンジルとの反応において現れた PCR と

GCRのESRスペクトルを図2に、EtMgBrの反応において現れたPCRとGCRのESRスペクトルを図3に示す。

図1、2、3のGCRのESRスペクトルはそれぞれ異なった超微細構造を示しているが、これはカルボニル基に付加したアルキル（又はアリール）基の α 位の水素の数が異なることに由来している。

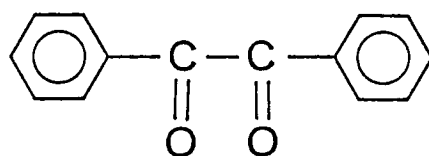
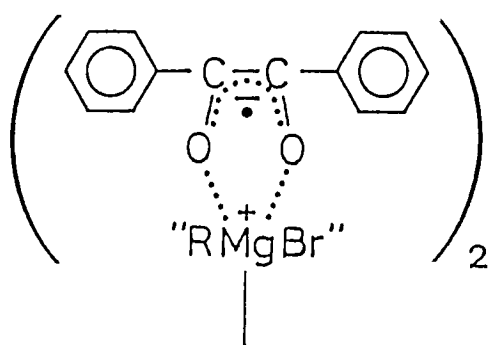
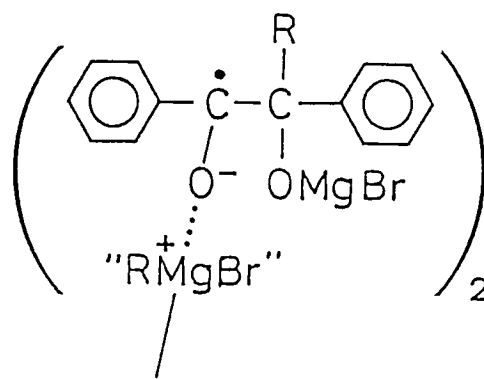
12 (PCR)3 (GCR)

図1 ベンジルとPhMgBrとのTHF溶液中における反応中間体の
ESRスペクトル。

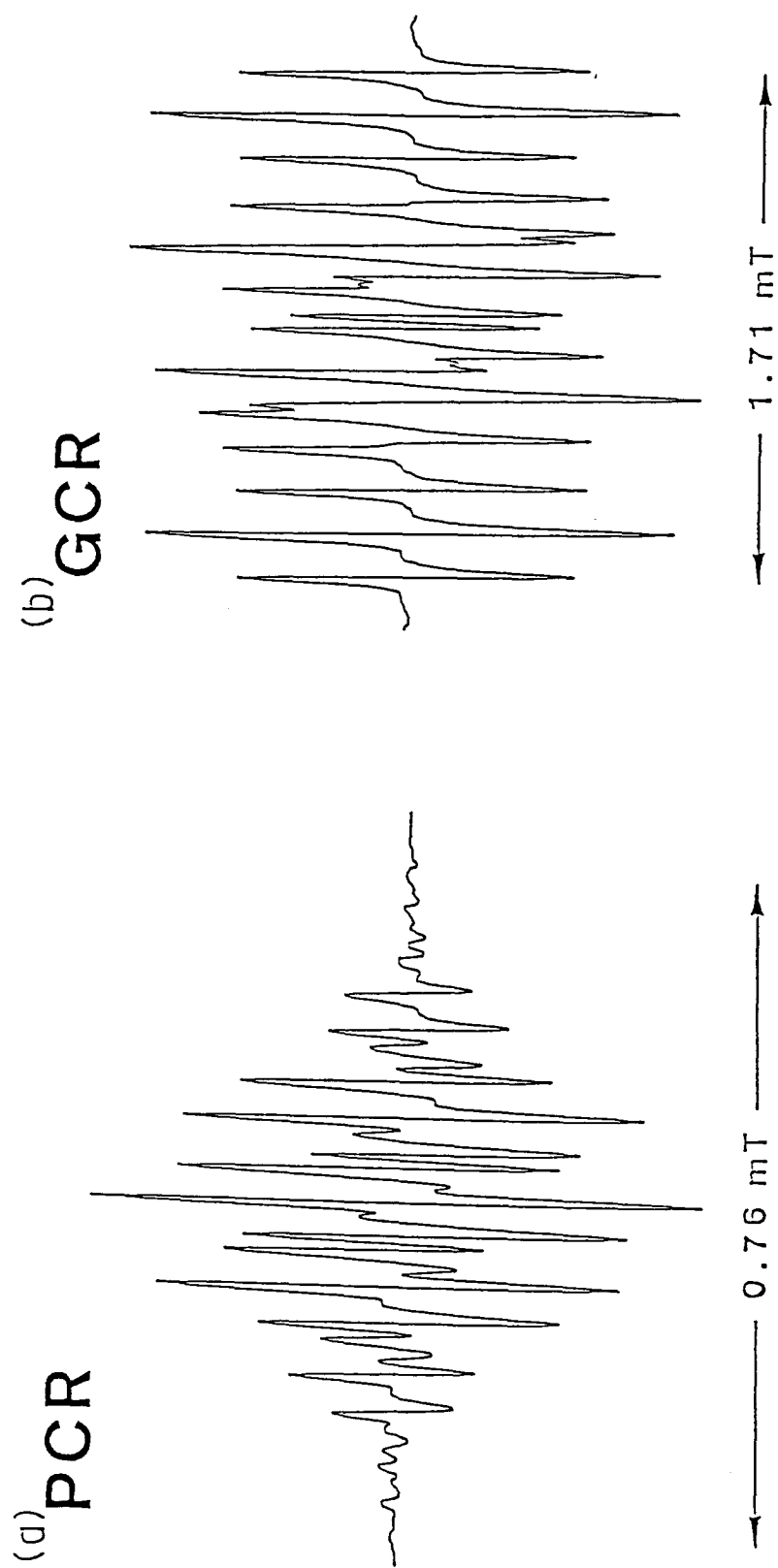


図2 ベンジルとMeMgBrとのTHF溶液中における反応中間体の
ESRスペクトル。

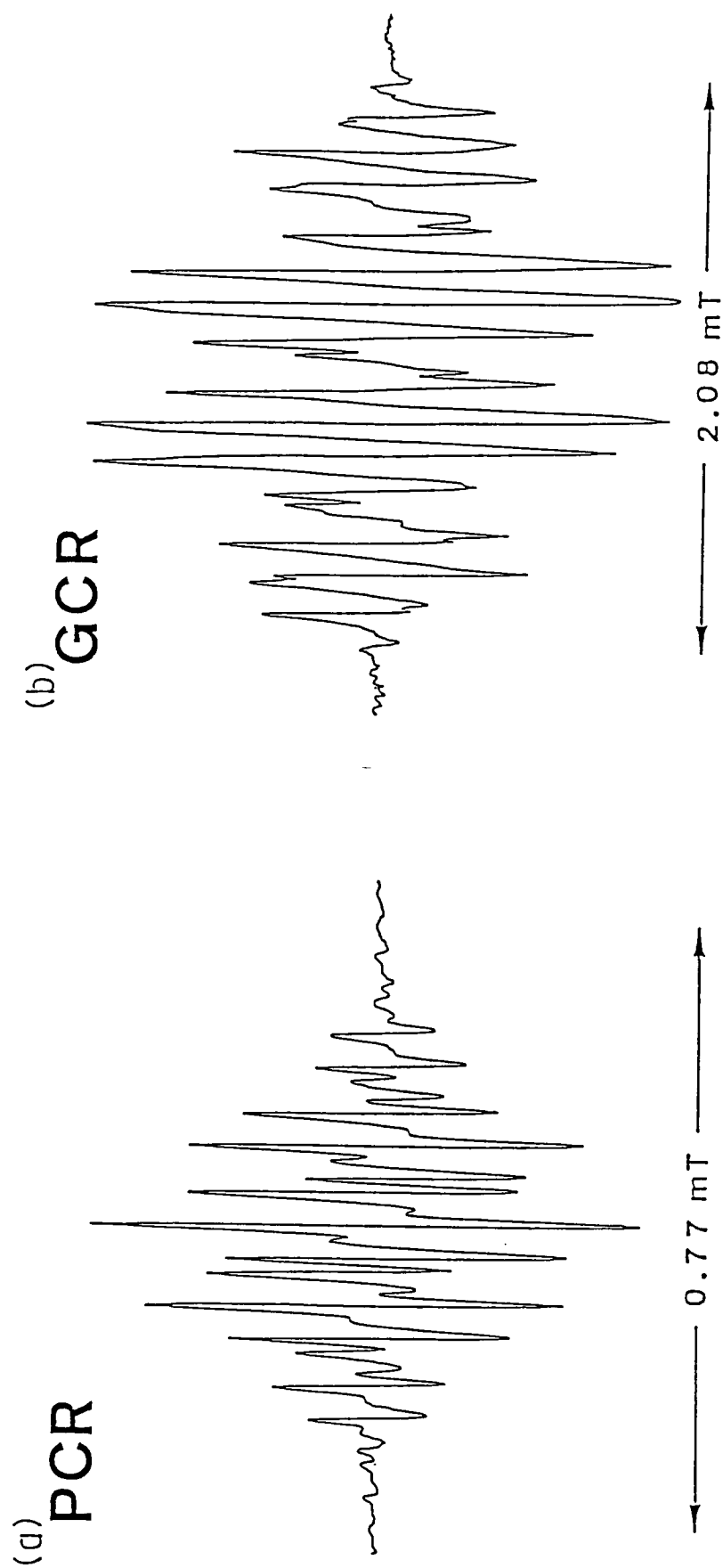
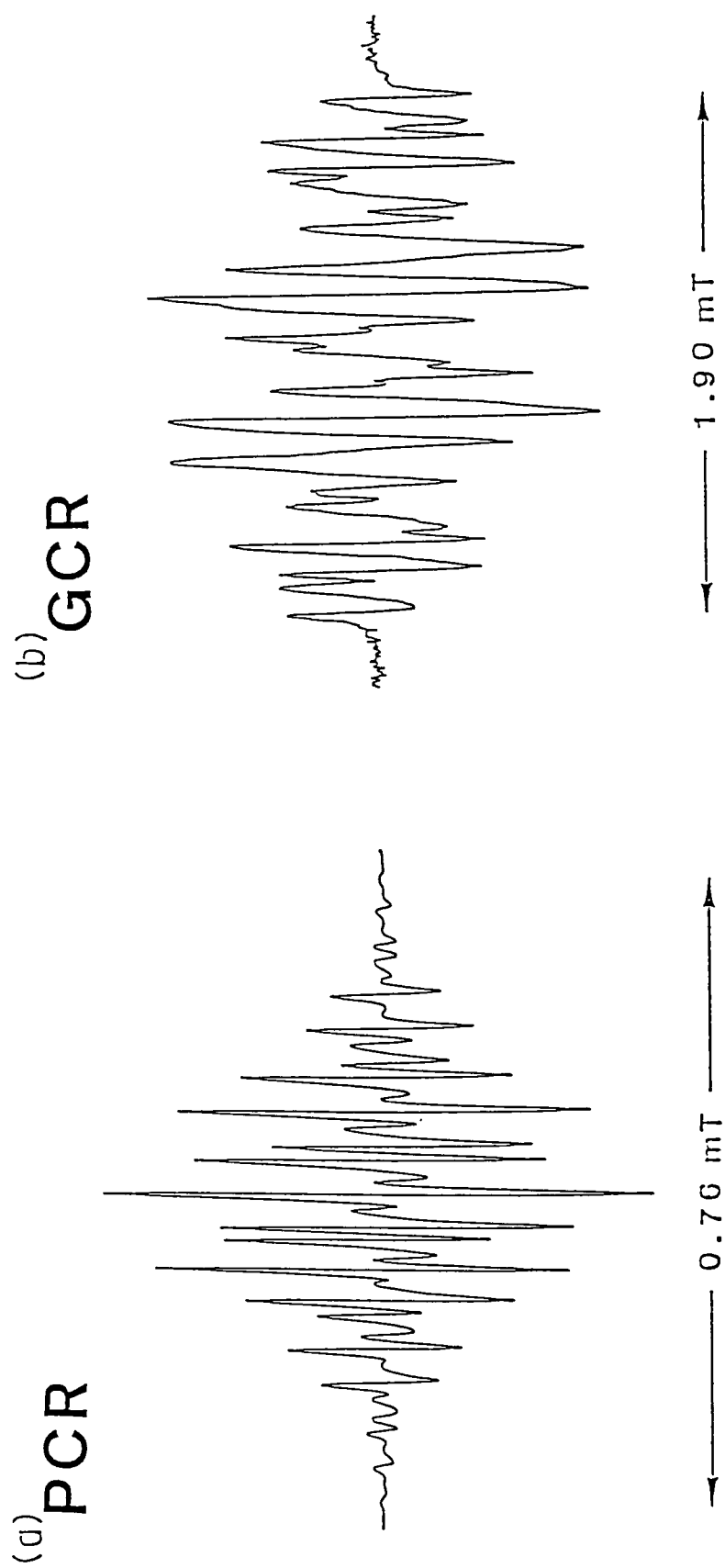


図3 ベンジルとEtMgBrとのTHF-溶媒中における反応中間体の
ESRスペクトル。



安定に得られるPCRおよびGCRの絶対量は、グリニャール試薬とベンジルとの混ぜ方により大きく変化するが、まったく同じように混ぜた場合には図4-6に示すように、グリニャール試薬とベンジルとの反応混合比(B/G)によって変化した。

$PhMgBr$ とベンジルとの反応において現れる安定なPCRの量は、 $B/G=1.8$ では用いた $PhMgBr$ の量のおおよそ10%に達した。安定に得られるPCRの量は B/G 比が小さくなるのに従って小さくなってゆき、 $B/G=1.0$ においてPCRは安定には得られなかった。グリニャール試薬がベンジルに対して過剰の場合($B/G<0.9$)には安定なGCRが現れるが、 $B/G=0.7$ でその絶対量は最大となり反応させた $PhMgBr$ の量の5%に達した。

グリニャール試薬として $MeMgBr$ 、 $EtMgBr$ をベンジルと反応させた場合に得られる中間体ラジカルの量と、グリニャール試薬とベンジルとの反応混合比(B/G)との関係も、 $PhMgBr$ の反応における結果と同じ傾向を示す。どの場合も $B/G=1.0$ にPCRとGCRの境界が存在した。

図4 PhMgBrとベンジルとのTHF溶液中における反応中間体の蓄積量とB/G比との関係。

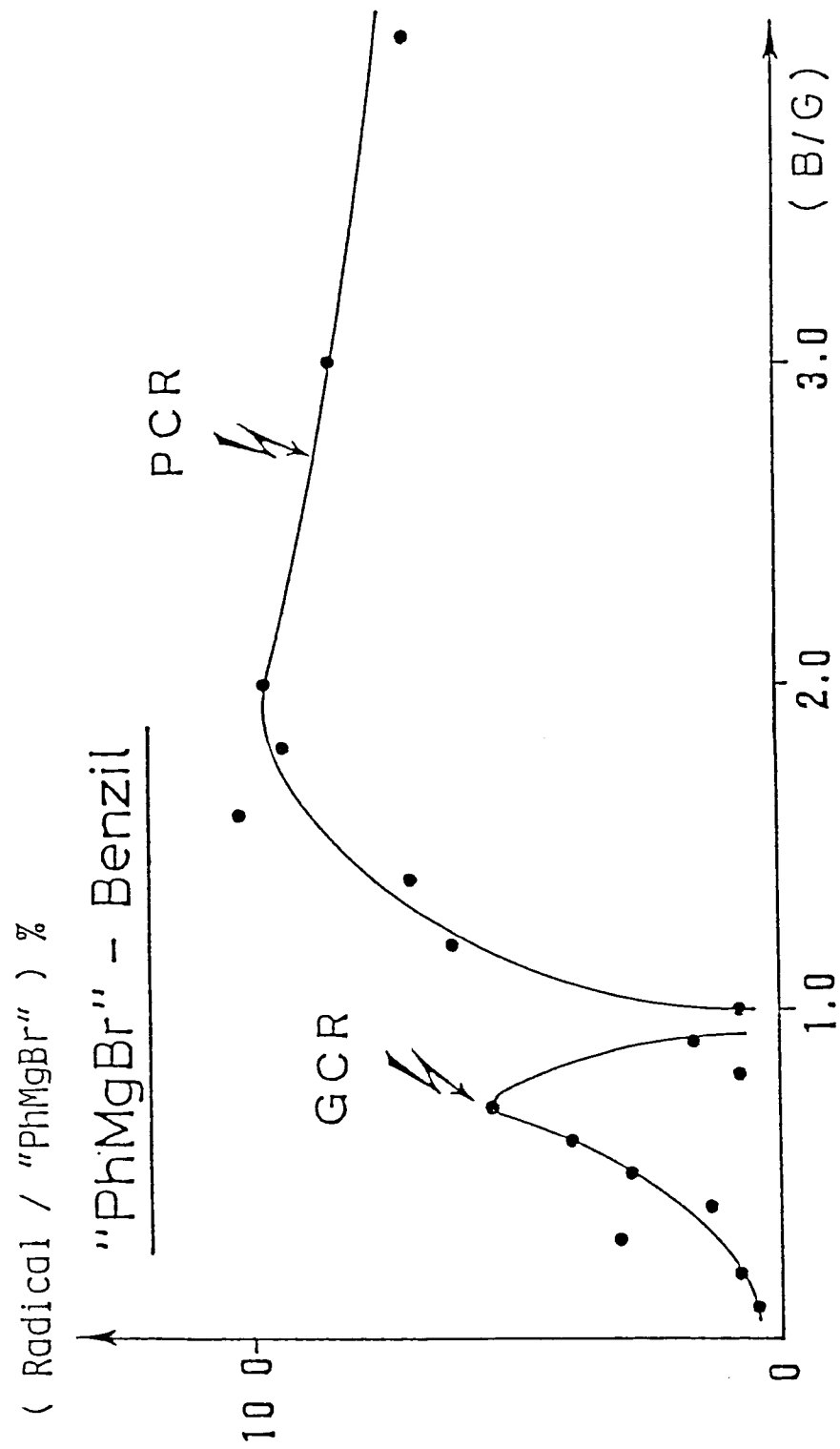


図5 MeMgBrとベンジルとのTHF溶液中における反応中間体の蓄積量とB/G比との関係。

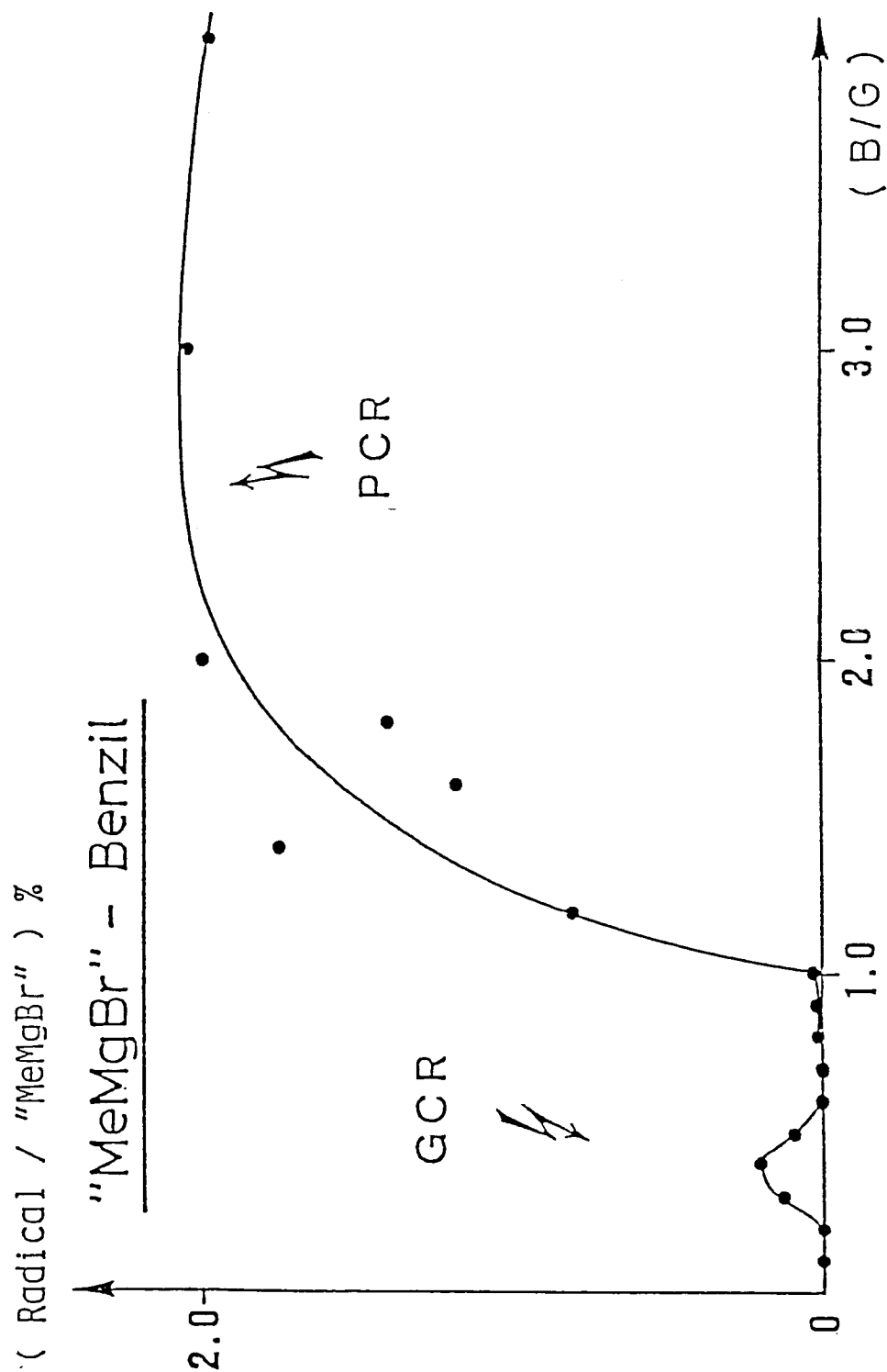
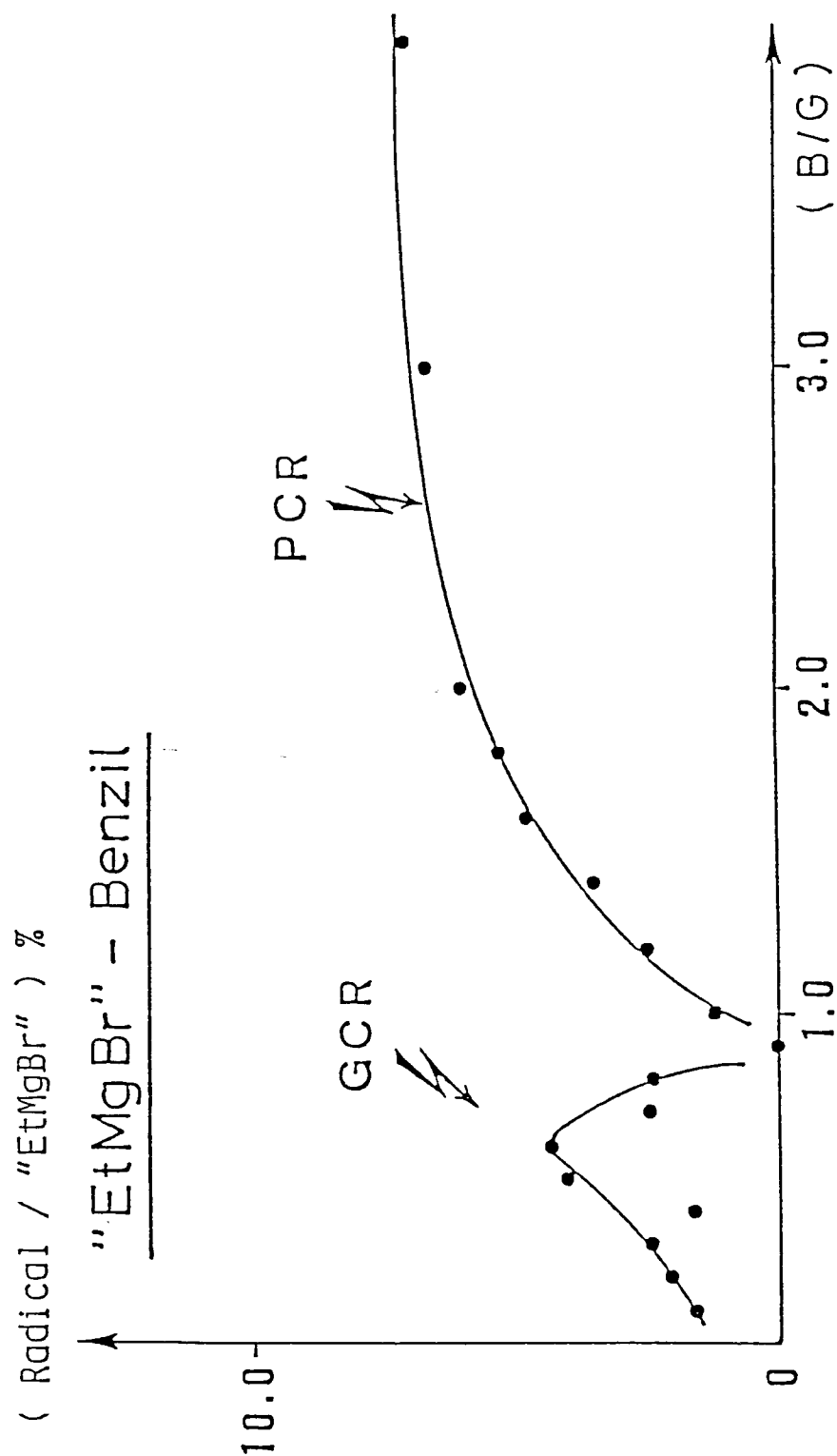


図6 EtMgBrとベンジルとのTHF溶液中における反応中間体の蓄積量とB/G比との関係。



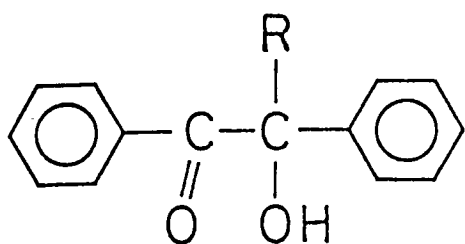
乾燥脱気THF溶媒中でのPhMgBrとベンジルとの反応生成物を調べた。PCRを含む反応溶液(B/G>1.0)を、脱気したNH₄Cl水溶液でマグネシウム塩を分解した後、エーテルで抽出して得られる反応生成物は、回収されるベンジルと、ベンジルの1つのカルボニル基の炭素にPhMgBrのフェニル基が付加した一付加物であるα-フェニルベンゾイン(4a)であった。

GCRを含む反応溶液(B/G<1.0)を同様に後処理した後に得られる反応生成物は、α-フェニルベンゾイン(4a)と、α-フェニルベンゾインのもう1つのカルボニル基の炭素にPhMgBrのフェニル基がさらに付加した二付加物である1,1,2,2-テトラフェニルエタン-1,2-ジオール(5a)であった。

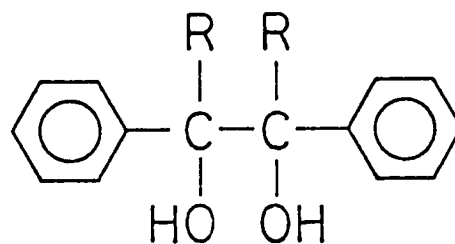
これらの生成物の収率とB/G比との関係を図7に示す。

ラジカル的な異常反応の生成物として考えられる還元生成物であるベンゾイン、ベンジルが二量化した1,2,3,4-テトラフェニルブタン-2,3-ジオール-1,4-ジオン、あるいはグリニャール試薬のフェニル基が二量化してできたビフェニルの生成は確認できなかった。

MeMgBrとベンジルとのTHF溶媒中における反応生成物は、PCRを含む溶液からは回収ベンジルと、通常の一付加物であるα-メチルベンゾイン(4b)であった。またGCRを含む反応溶液からはα-メチルベンゾイン(4b)と、二付加物である2,3-ジフェニルブタン-2,3-ジオール(5b)が得られた。

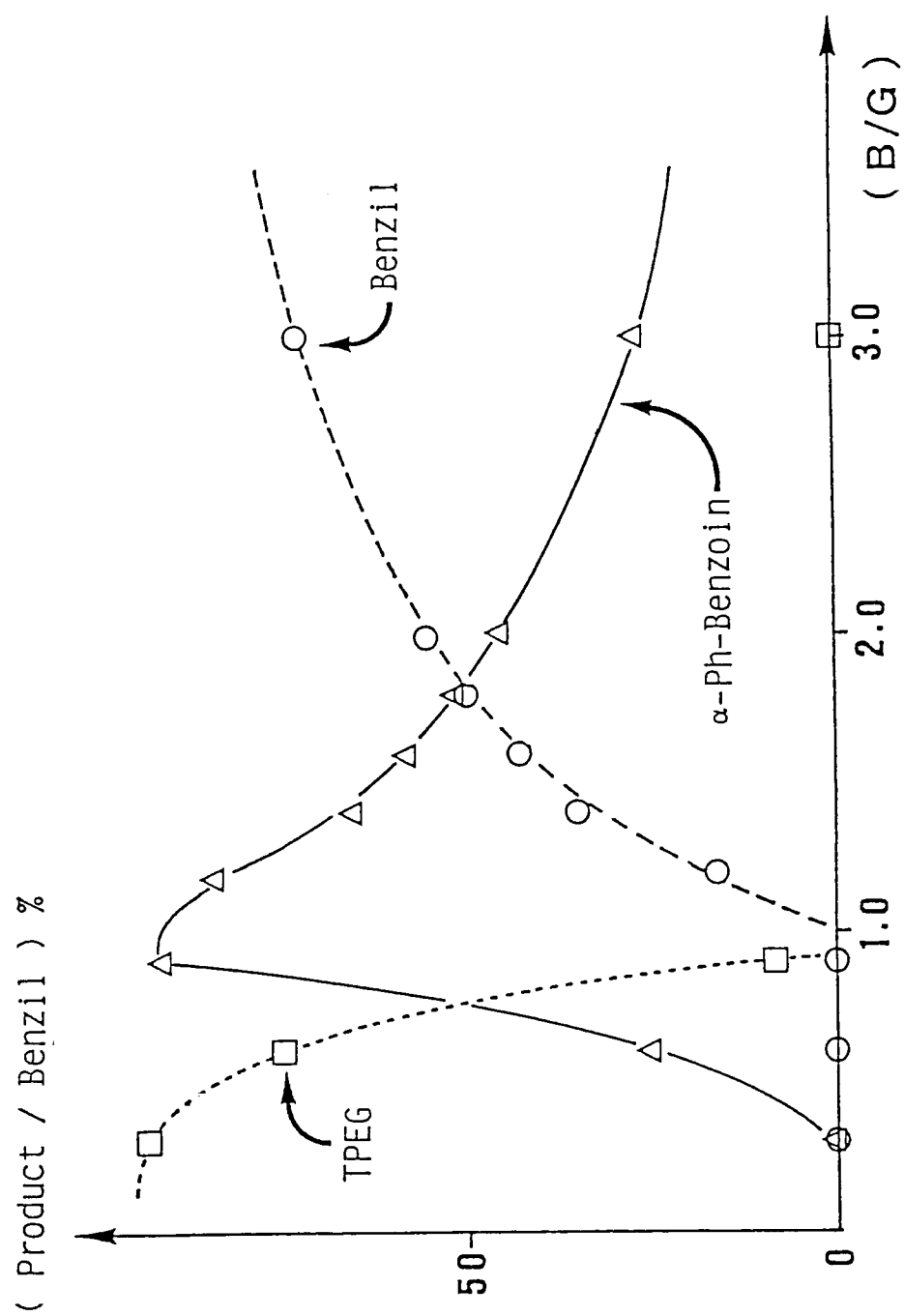


4 a) R = Ph
 b) R = Me
 c) R = Et



5 a) R = Ph
 b) R = Me
 c) R = Et

図7 PhMgBrとベンジルとのTHF溶媒中における反応生成物と
B/G比との関係。



THF中、 25 °C、 TPEG = 1,1,2,2-tetraphenylethane-1,2-diol。

還元性を有する EtMgBr とベンジルとの乾燥脱気 THF 溶媒中での反応の生成物としては、PCR を含む溶液 ($B/G > 1.0$) からは回収ベンジルと、一付加物である α -エチルベンゾイン (4c) と、さらに安息香酸、安息香酸エチルエステルが得られた。

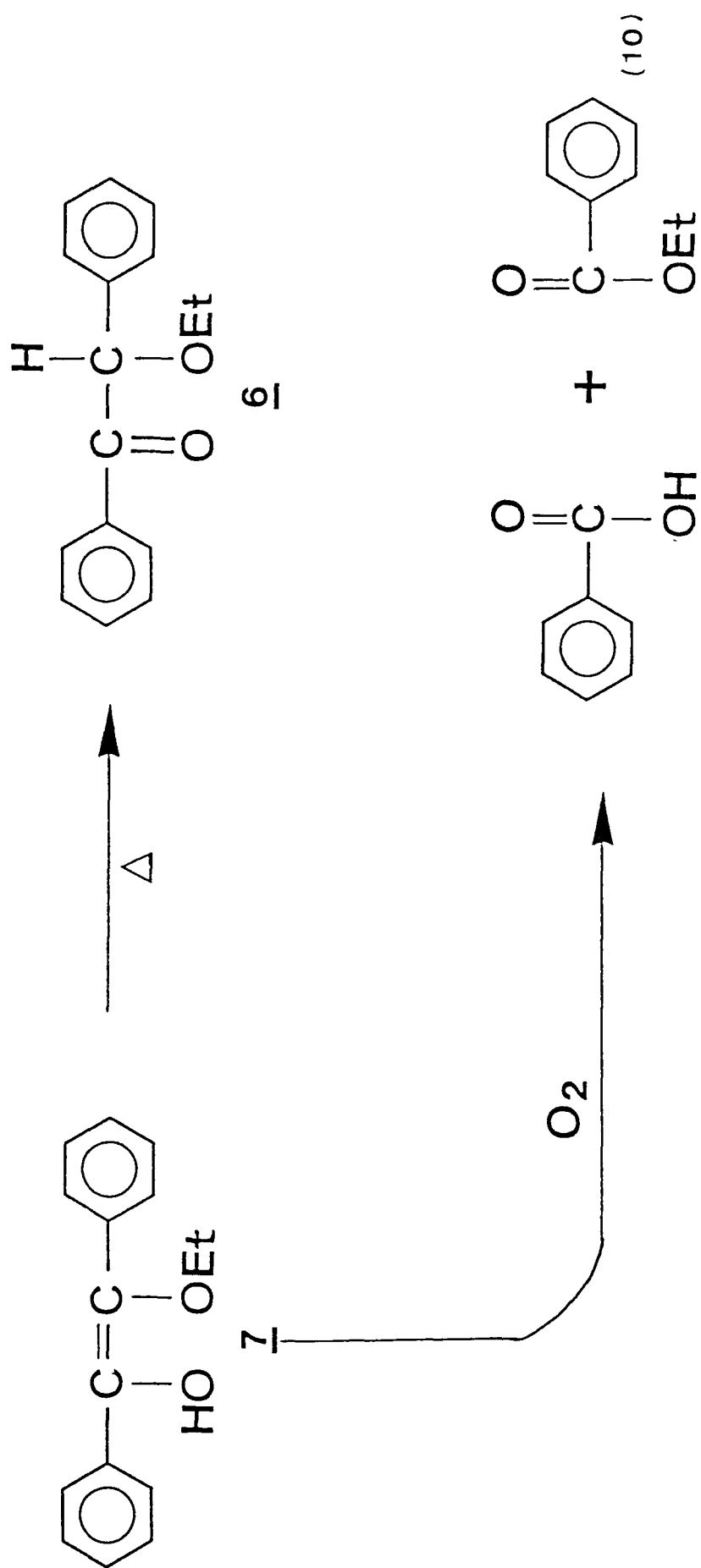
GCR を含む溶液からは α -エチルベンゾイン (4c) と、二付加物である 3, 4-ジフェニルヘキサン-3, 4-ジオール (5c) と、安息香酸、安息香酸エチルエステルが得られた。

アルゴン気流下の厳密に酸素を遮断した条件でこの反応の抽出、乾燥等の後処理を行うと、安息香酸や安息香酸エチルエステルの代わりに、ベンゾイン・エチルエーテル (6) が得られた (式 (10))。

これは、カルボニル基の酸素上にグリニャール試薬のエチル基が付加した、1, 2-ジフェニル-2-エトキシエチレン-1-オール (7) の生成を示唆する。²⁰⁾ 実際、反応の後処理の直後においてはオレフィン炭素を含む化合物が ^{13}C -NMR により確認された。この化合物は熱的に不安定で、室温でもケト・エノール互変異性をおこし、安定なベンゾイン・エチルエーテル (6) に変化することが確認された。

この類いの化合物は、オルトキノン類と有機亜鉛試薬の反応においてその生成が知られている。²⁹⁾ これは、 α -ジケトン化合物のアニオンラジカルの不対電子が電子移動を受けたカルボニル基の炭素上だけでなくもう1つのカルボニル基の酸素上にも存在することから説明し得る (後述スキーム5の8)。^{30, 31)} ベンジルと EtMgBr との反応においてもこの酸素上の不対電子に対してグリニャール試薬からエチルラジカルの移動がおこり、このようなカルボニル酸素にエチル基が付加した化合物が得られたものと考えられる。

EtMgBr は還元性を持つグリニャール試薬であるにもかかわらず、反応生成物中に還元生成物であるベンゾインは確認できなかった。



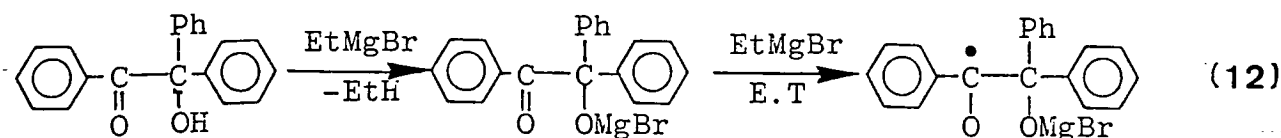
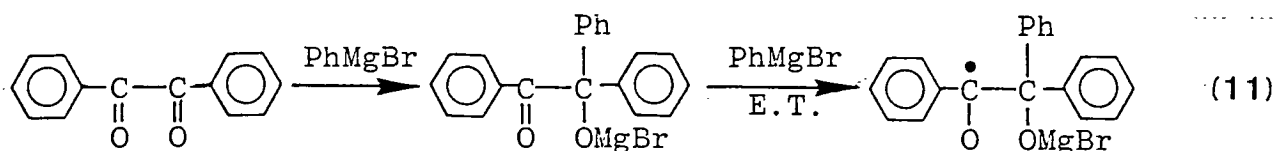
2・1-2 ラジカル中間体の構造

前節で示したように、ベンジルのグリニャール反応において得られた中間体ラジカルであるPCRおよびGCRは乾燥かつ脱気した条件下では非常に安定であり、鋭い超微細構造を持つESRスペクトルを示す。

PCRのESRスペクトルはグリニャール試薬の種類にかかわらず 同じ超微細構造を持ち、その超微細結合定数は表1に示すように ベンジルのメタルケチルの値に非常に近い。^{32, 33)} これは、このPCRのESRスペクトルがベンジルのアニオンラジカルに極めて類似したもの(2)であることを示す。

一方、GCRはPCRと異なり、反応させたグリニャール試薬の種類により異なった超微細構造を持つESRスペクトルを示す。このGCRのESRスペクトルが α -アルキル(又はアリール)置換ベンゾインのマグネシウム塩のアニオンラジカル部(3)のものであることは以下のような方法で確認された。すなわち、PhMgBrとベンジルとの反応において生成、単離した α -フェニルベンゾイン(4a)に対して2当量のEtMgBrをTHF溶媒中反応させると、図1のGCRと超微細構造が同じESRスペクトルを示すオレンジ色のラジカル種が観測された。この α -フェニルベンゾインとEtMgBrとの反応により得られたオレンジ色のラジカル種は、GCRと同じ吸収極大(475 nm)を持つ可視吸収スペクトルを示した。

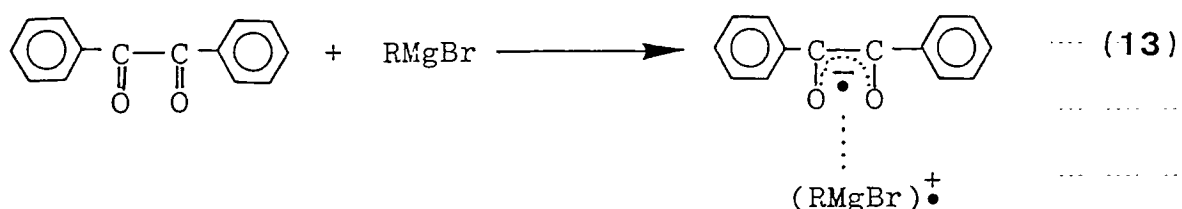
スキーム3



PhMgBrとベンジルとの反応で得られたGCRのESRスペクトルの超微細構造は、グリニャール試薬からの電子移動を受けたカルボニル基と共役しているフェニル基のパラ位(1H)、オルト位(2H)、メタ位(2H)の5つの水素によるものと帰属される。また、MeMgBrやEtMgBrとベンジルとの反応において得られるGCRの超微細構造には、カルボニル基に共役しているフェニル基の5つの水素による分裂に加え、1番目の反応により付加したメチル基、エチル位の α 位の水素(ラジカル中心からは γ 位の水素)の寄与が見られる。

このPCRあるいはGCRは、ベンジルあるいは一付加物の中性分子に対するグリニャール試薬からの電子移動により生じたものである。しかし、ESR法では、単純な電子移動により生じると考えられるグリニャール試薬のカチオンラジカルは観測できなかった。^{21,34)}

スキーム4



そこで申請者は、カチオン部の構造に関する知見を得るため、PCRの超微細結合定数および可視吸収スペクトルの吸収極大を、ベンジルのメタルケチルのものと比較した。

ケトンのアニオンラジカルの超微細結合定数は、その対カチオンとの距離により変化する。ベンジルのアニオンラジカルの場合その基底状態は、スキーム5の 8-14 の7つの構造の一次結合により近似することができる。カルボニル酸素に対してカチオン

が近づけば、酸素上にアニオン中心が存在する構造、すなわち 8、9、11、12 がエネルギー的に有利になりその寄与が大きくなる。そのため、フェニル基のオルト位、パラ位のスピン密度が高くなることが予想される。^{33, 35)}

従って表 1 の結果から PCR の場合について、ベンジル・アニオンラジカルと対カチオン種との間の距離を見積もることができる。^{36, 37)}

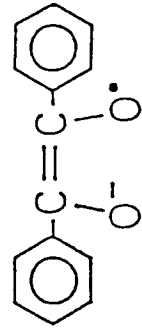
ベンジルのメタルケチルは THF 溶媒中では、そのアニオンラジカルとメタルカチオンとが "T i g h t" なイオン対を形成していることが知られている。³²⁾ メタルのイオン半径³⁸⁾ と超微細結合定数との比較から PCR 中のベンジル・アニオンラジカル部とカチオン部間の距離は、およそ 3 \AA と見積もられた。

同様の結果が表 2 に示す PCR とベンジルのメタルケチルとの可視部における吸収極大の位置からも求めることができた。McClelland は、可視吸収極大の波数 ν とアニオンラジカルとカチオン間の距離の逆数 $1/r$ の間には直線関係があること、ケトンのアニオンラジカルのイオン半径が 2.0 \AA と見積もられることを示した。³⁹⁾ この結果を PCR にあてはめると、グリニャール試薬のカチオン部の平均イオン半径は 0.7 \AA と見積もられ、PCR のアニオンラジカル部とカチオン部間の距離は約 2.7 \AA と見積もられた。これは ESR スペクトルから求めた値 (約 3 \AA) とほぼ一致する。

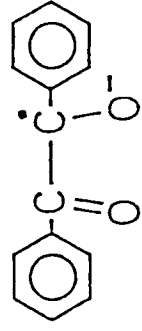
表 1, ベンジル・アニオンラジカル部の超微細結合定数. (mT)

ラジカル種		a (o 位, p 位)	a (m 位)	a (その他)
PhMgBrの反応のPCR (r. t.)		0.099	0.041	
MeMgBrの反応のPCR (r. t.)		0.099	0.041	
EtMgBrの反応のPCR (r. t.)		0.099	0.041	
K・ケチル	(r. t.)	0.092	0.035	
	(-20C)	0.092	0.035	
Na・ケチル	(r. t.)	0.091	0.036	0.054 (Na)
	(-20C)	0.094	0.036	0.057 (Na)
Mg・ケチル (r. t.)		0.102	0.041	

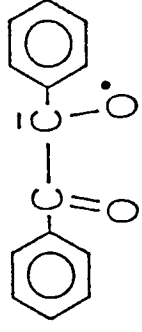
THF中



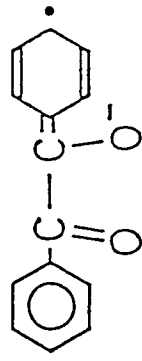
8



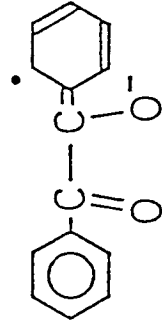
9



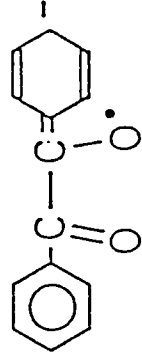
10



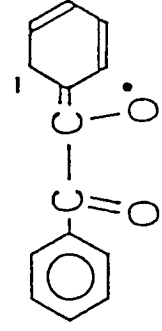
11



12



13



14

表2 ベンジル・アニオンラジカル部の可視吸収極大。

ラジカル種	λ_{\max} (nm)	ν (cm^{-1})	色
K・ケチル	610	16,400	blue
Na・ケチル	575	17,400	blue
Mg・ケチル	520	19,200	purple
EtMgBrの反応のPCR	515	19,400	purple
THF中、 25 °C。			

PCRにおいて、カチオン部がグリニャール試薬のカチオンラジカルであり、ベンジルのアニオンラジカル部と”T i g h t”なイオン対を形成しているのならば、PCRのESRスペクトルはスピン・スピン間の相互作用による影響を受けるはずであるが、線幅異常などの現象は認められない。あるいは、グリニャール試薬のカチオンラジカルもESR法により観測されなかった。このことは、最初の熱的電子移動過程において生成したグリニャール試薬のカチオンラジカルは、会合によってそのラジカル性を失っていることを示唆する。すなわち、2つのラジカルイオン対がカチオン部で会合し、たとえば15のような構造をとることによりカチオン部のラジカル性を失っているのならば、上記の現象を説明できる。さらに、PCRがこのような構造ならば、2つのアニオンラジカル部にある2つのスピン間の相互作用による微細構造を持つ三重項分子特有のESRスペクトルが観測されるはずである。

実際に、2-メチルテトラヒドロフラン(MTHF)溶媒中において、安定なPCRを大量に発生させ、それを液体窒素温度にまで冷却し溶媒をガラス状にしてESRを測定すると、図8に示すような三重項のESRスペクトルが $g=2.0$ に観測された。^{35, 40)}

また、三重項分子に特有の $g=4.0$ の禁制遷移スペクトルも観測された。

この三重項のESRスペクトルの微細構造の解析より、2つのスピン間の相互作用のエネルギー(D')が求まる。この D' より15の2つのアニオンラジカル部の2つのスピン間の平均距離は 5.0 \AA と見積もられた。⁴⁰⁾ この値は15の構造より予想される値として妥当なものである。

同様に、GCRもMTHF溶媒中で発生させ、その溶液を冷却しガラス状にしてESRを測定すると、図9に示すような三重項のESRスペクトルが観測された。微細構造から決定したスピン間相互作用のエネルギー(D')より見積もられた2つのアニオンラジカルの平均スピン間距離は 5.9 \AA であった。このGCRの場合、カチオン部の会合にマグネシウム・モノハライド塩部が関与するため、たとえば16のようなより”T i g h t”なカチオン部の会合が予想される。

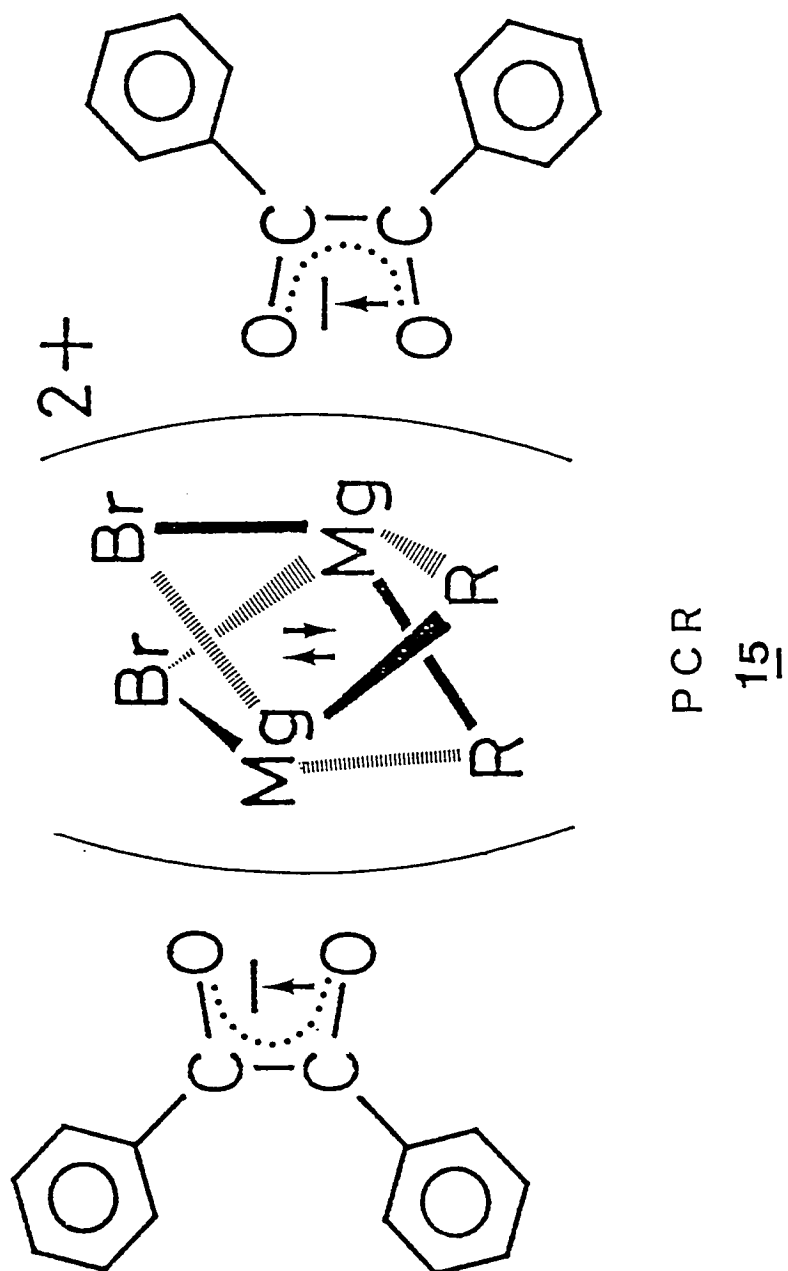


図8 PCRの三重項のESRスペクトル。

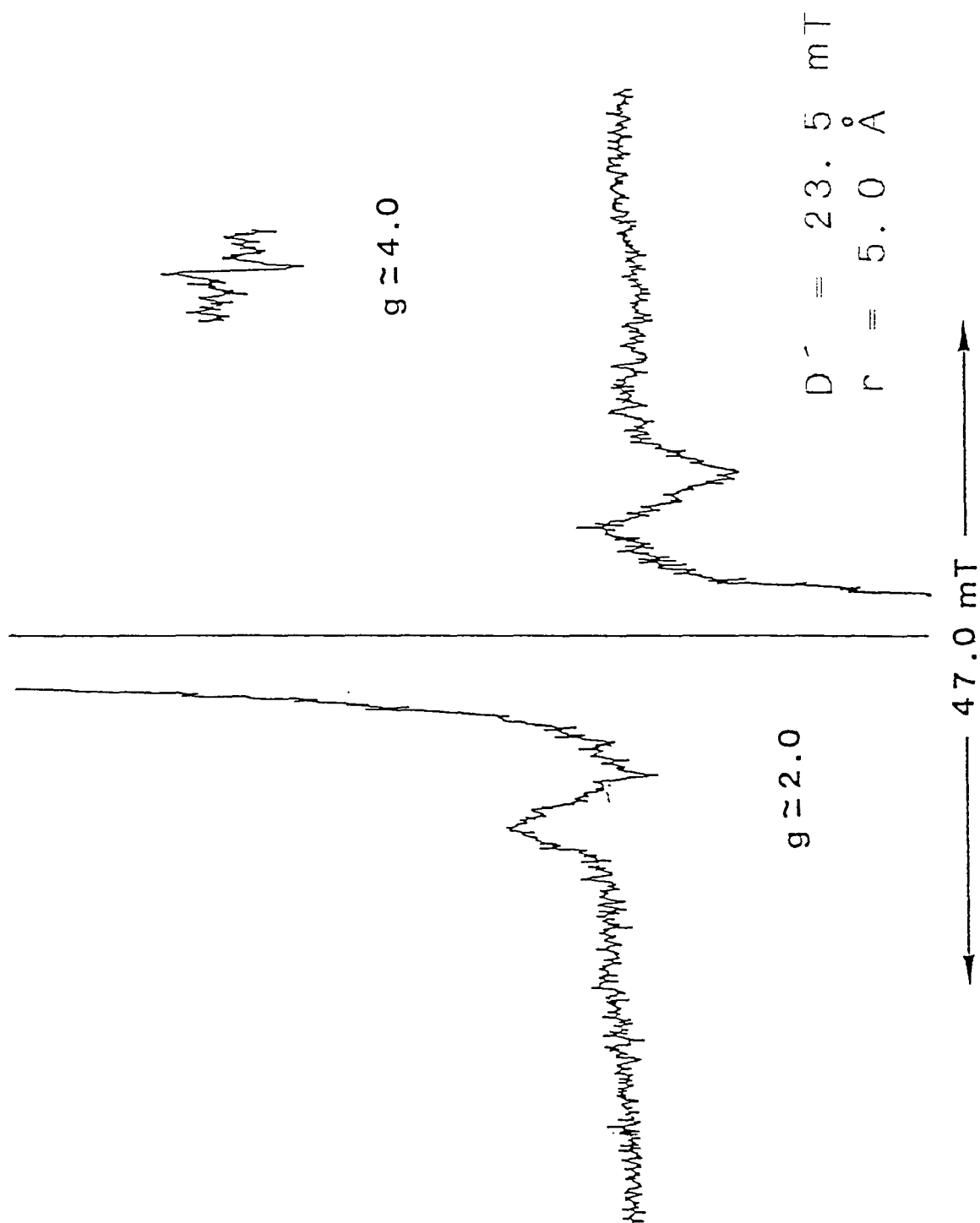
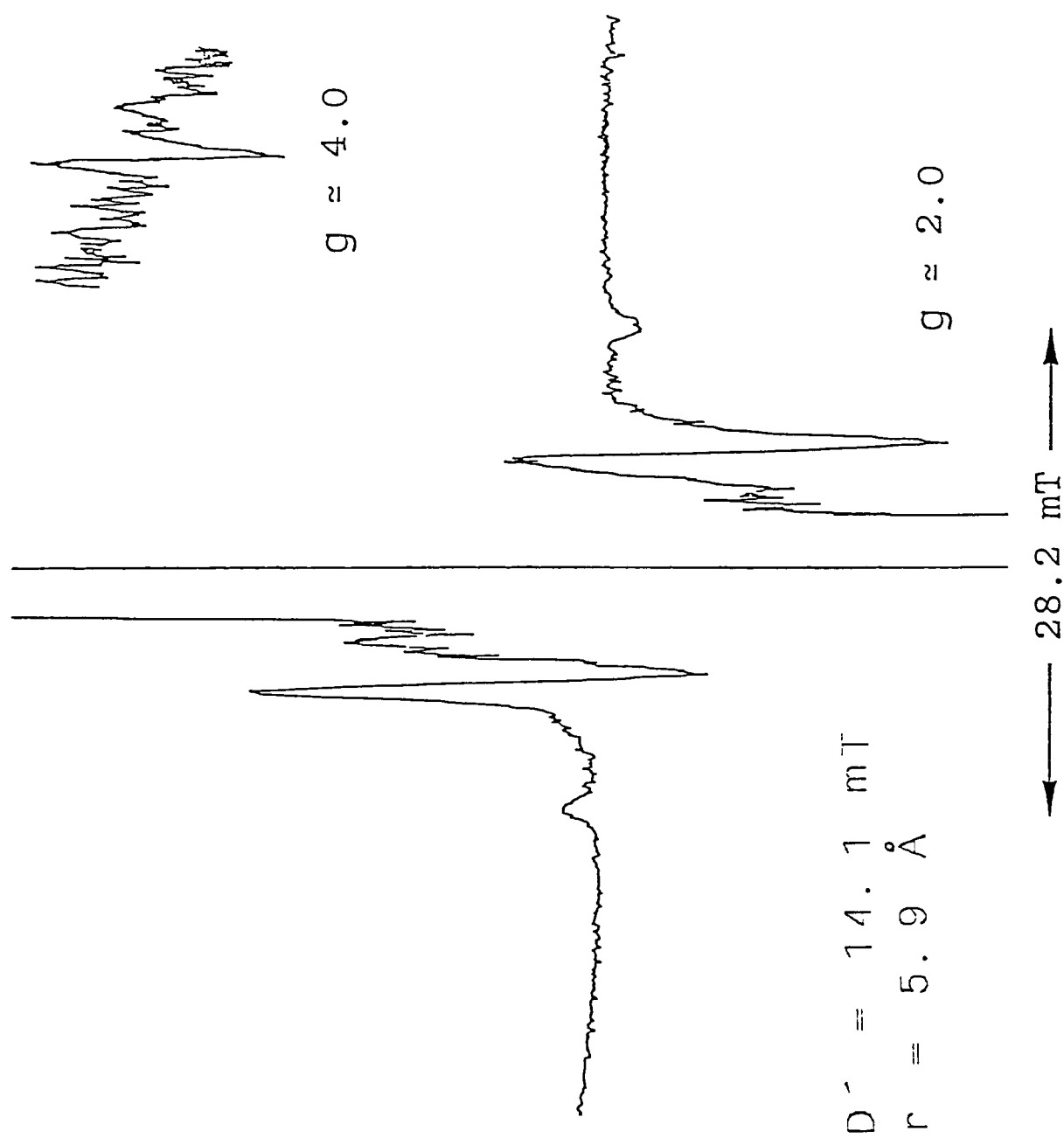
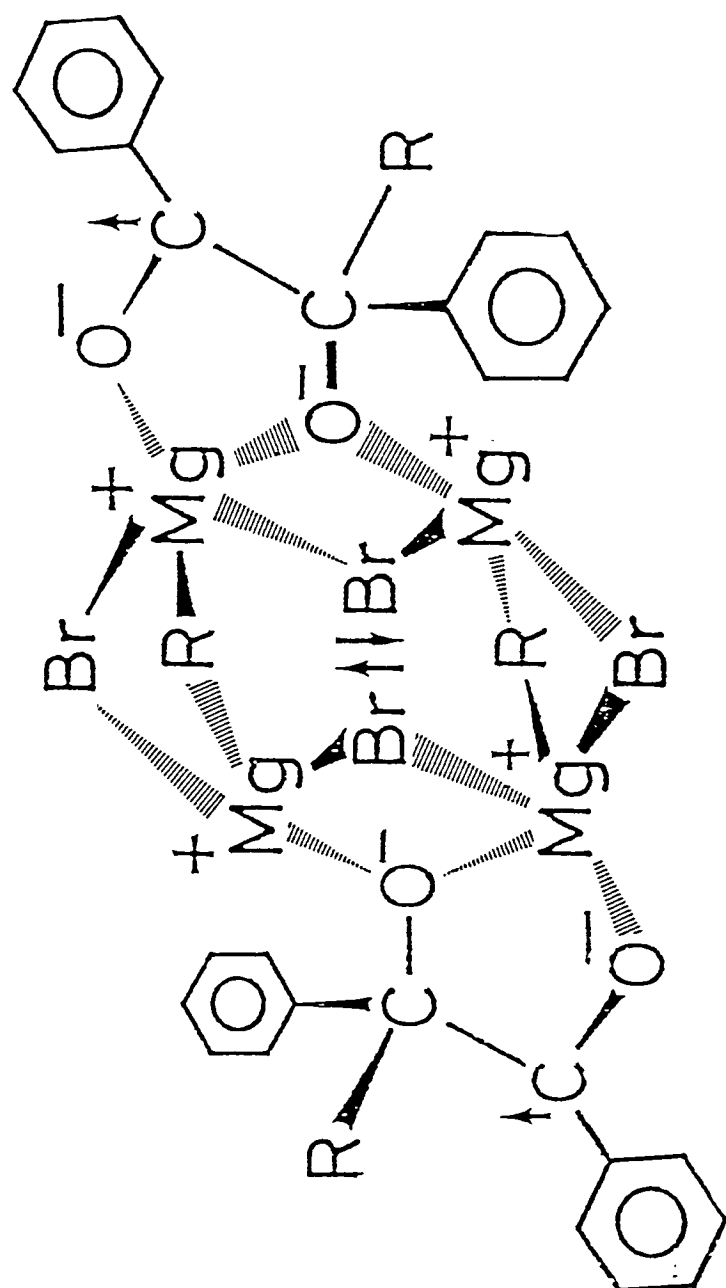


図9 GCRの三重項のESRスペクトル。





G C R

16

2・1-3 アルキル（又はアリール）ラジカルの移動過程について

グリニャール試薬に対して過剰量のベンジルを反応させたときに得られるPCRは非常に安定であり、完全に乾燥脱気したTHF溶媒中に数年間存在し続ける。しかし、このPCRを含む溶液にグリニャール試薬を加えてそのB/G比を変化させると、その変化量に対応して図10に示すように、(A) PCRの量は減少し、(B)あるいは完全に消失し、(C)代わりにGCRが現れる。

この結果はグリニャール反応の最初の電子移動は一分子のベンジルに対して一分子のグリニャール試薬が作用すれば起こるが、それにつづくアルキルラジカルの移動にはさらにもう一分子のグリニャール試薬の作用が必要であることを示唆する。

ベンジルのグリニャール反応において、PCRが α -置換ベンゾインに変化するアルキル（又はアリール）ラジカルの移動におけるもう一分子のグリニャール試薬の作用はストップフロー（Stopped-flow）法を用いてPCRの挙動を直接的に追跡した結果を速度論的に解析し、確認した。

グリニャール試薬が大過剰の条件下（ $B/G = 1/10$ ）、THF溶媒中、ベンジルを反応させると、一瞬の間溶液中にPCRが現れるが、アルキルラジカルの移動がすばやく進み一段階目の付加反応が完結し、次の電子移動によりGCRが溶液中に現れる。この速いPCRの生成過程（グリニャール試薬からベンジルへの電子移動）と減衰過程（アルキルラジカルの移動過程）の（擬）一次の速度定数を、グリニャール試薬の初期濃度を変化させて求めた。

この反応条件では、PCRの減衰は一次の反応曲線に乗り、Guggenheim法により得られる図11のような直線の傾きからその一次の減衰速度定数が求まる。⁴¹⁾ その結果を表3にまとめる。

表3から明らかなように、どのグリニャール試薬についても、PCRの減衰（アルキルラジカルの移動）の一次の速度定数は、グリニャール試薬の初期濃度に比例する。この結果は、以下のスキーム6により説明することができる。

図10 B/G比の変化に対するPCR量の変化。

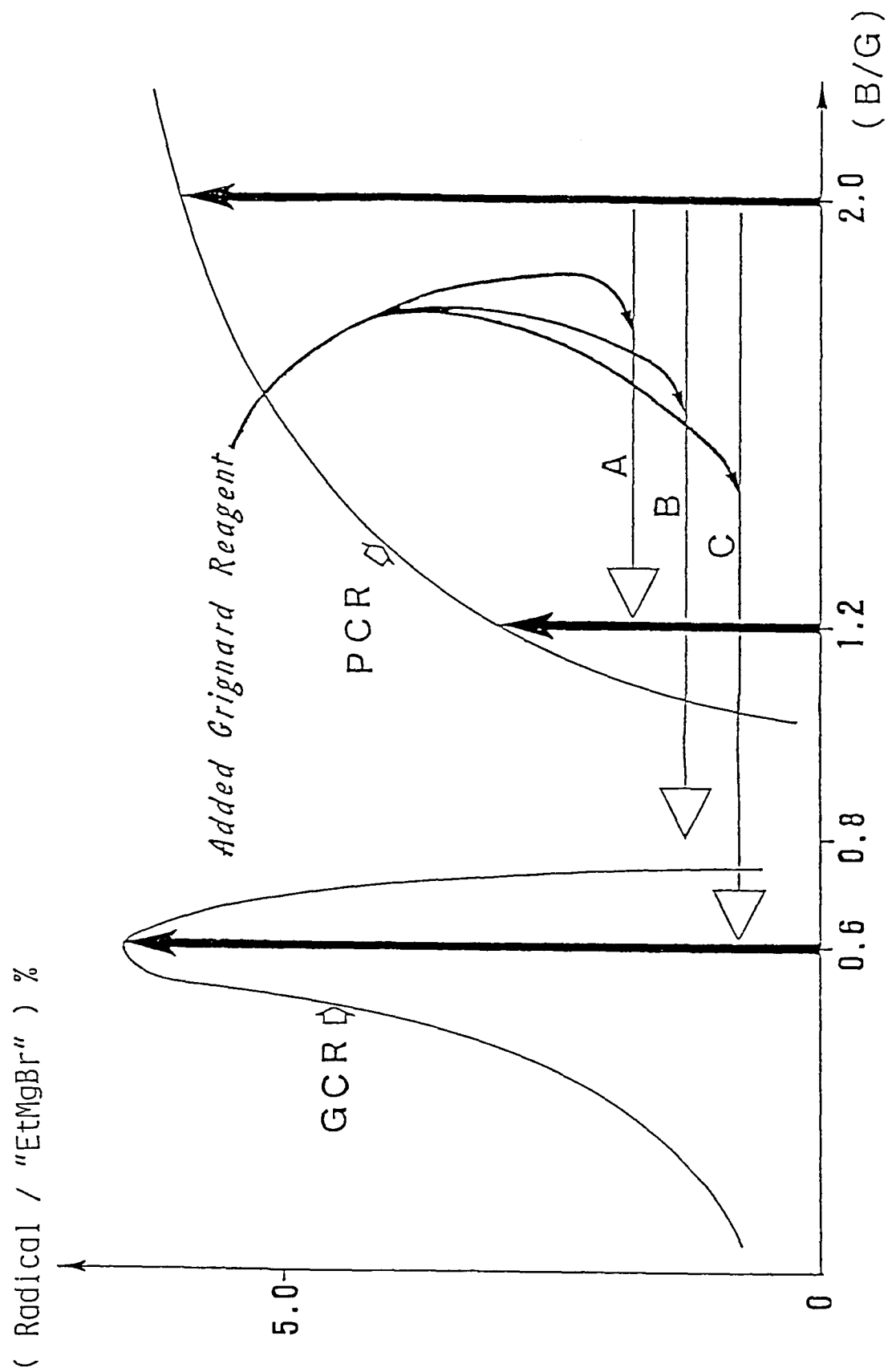
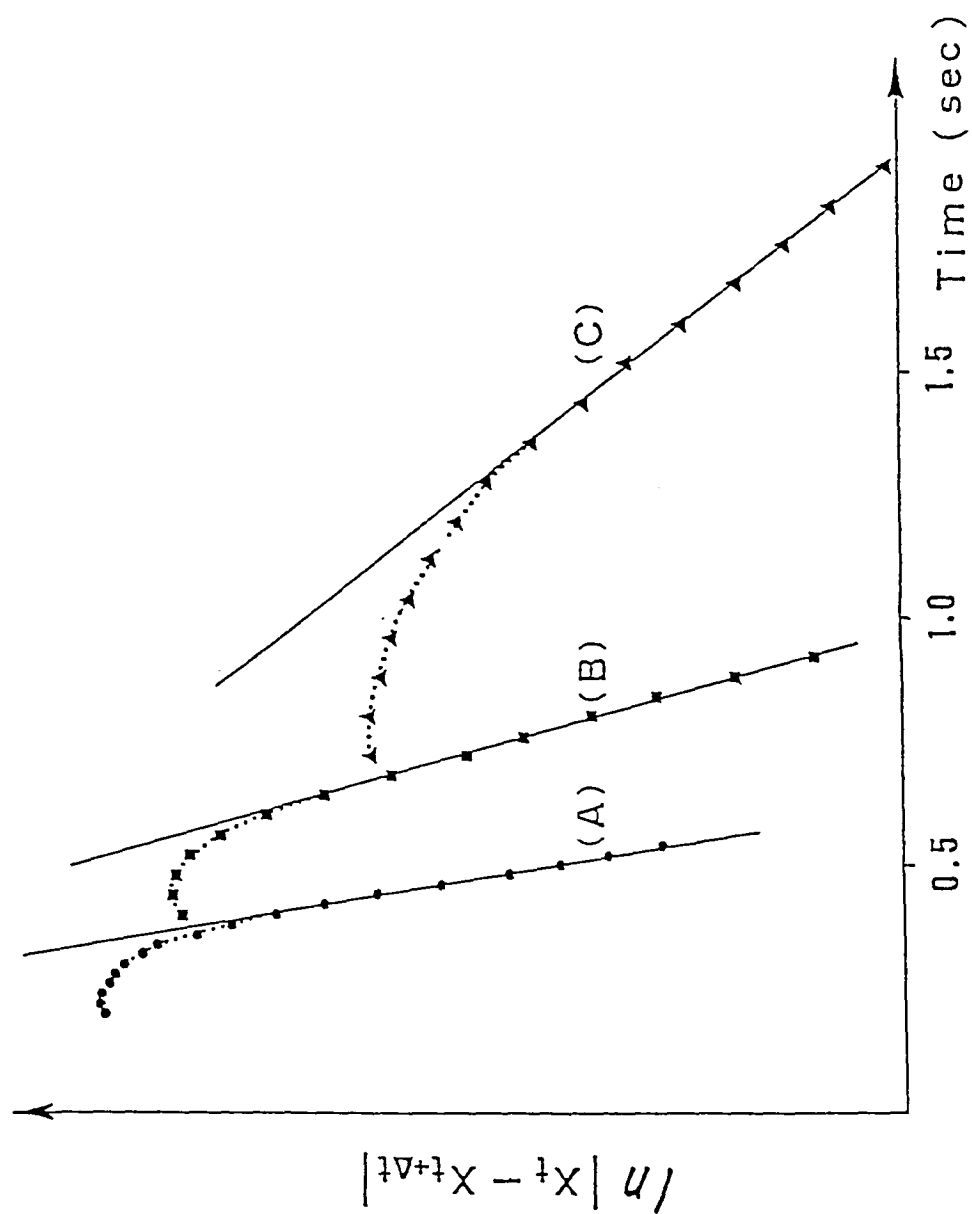


図11 Guggenheim法による反応速度の解析。



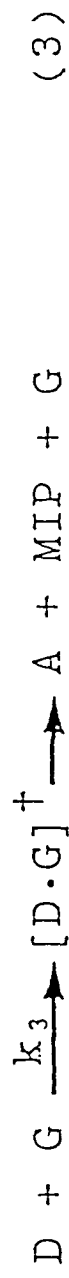
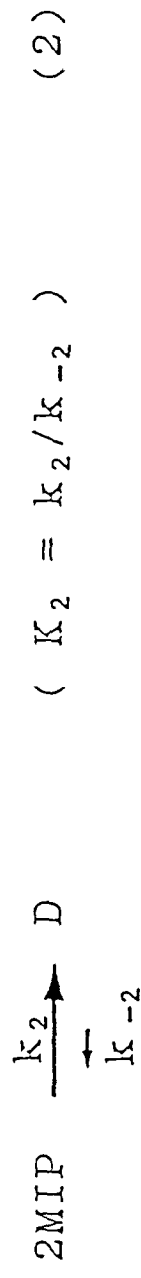
PhMgBrとベンジルとの反応におけるPCRの減衰。THF中、25℃。
 A: [PhMgBr] = 0.19M, B: [PhMgBr] = 0.09M, C: [PhMgBr] = 0.05M.

表3 PCRの擬1次の減衰速度定数。

Benzil - "RMgBr" (B/G= 1/10)			
"PhMgBr"	decay rate const.	"MeMgBr"	decay rate const.
0.19 M	16 s ⁻¹	0.32 M	150 s ⁻¹
0.09 M	9 s ⁻¹	0.16 M	60 s ⁻¹
0.05 M	4 s ⁻¹	0.08 M	30 s ⁻¹

"EtMgBr"	decay rate const.
0.16 M	2000 s ⁻¹
0.08 M	1000 s ⁻¹
0.04 M	500 s ⁻¹

ストップフロー法により610nmを視測した。
THF中、25℃、窒素気流下。



(B: benzil, G: Grignard reagent, MIP: monomer ion-radical pair, D \equiv PCR: triplet radical dimer, A: adduct ; α -alkyl (or aryl) substituted benzoin neutral salt.)

グリニャール試薬大過剰の条件では、スキーム6の(14)式は(17)のように表現できる。

$$d[B]/dt = -k_1 [G]_0 [B] \quad (17)$$

($[G]_0$: グリニャール試薬の初期濃度, $[G] \simeq [G]_0 \gg [B]_0$)

また、(15)式より

$$K_2 = k_2 / k_{-2} = [D] / [MIP]^2 \quad (18)$$

$k_2 \gg k_3$ と仮定して(16)式より

$$d[A]/dt = k_3 [G]_0 [D] \quad (19)$$

ここで、

$$[B] + [MIP] + 2[D] + [A] = [B]_0 \quad (= \text{一定})$$

が成立するので

$$d[B] + d[MIP] + 2d[D] + d[A] = 0 \quad (20)$$

となる。(14)(15)(16)(18)式より

$$\begin{aligned}
 d[MIP]/dt &= k_1 [G]_0 [B] - 2k_2 [MIP]^2 \\
 &+ 2k_{-2} [D] + k_3 [G]_0 [D] \\
 &= k_1 [G]_0 [B] + k_3 [G]_0 [D]
 \end{aligned}
 \tag{21}$$

(17) (19) (21) より

$$d[MIP]/dt + d[B]/dt = k_3 [G]_0 [D] = d[A]/dt$$

従って

$$d[MIP] + d[B] = d[A] \tag{22}$$

(20) (22) より

$$\begin{aligned}
 2d[D] + 2d[A] &= 0 \\
 \therefore d[D]/d[A] &= -1
 \end{aligned}
 \tag{23}$$

従って

$$\begin{aligned}
 d[D]/dt &= (d[D]/d[A]) \cdot (d[A]/dt) \\
 &= -k_3 [G]_0 [D] = -k_{obs.} [D]
 \end{aligned}
 \tag{24}$$

となる。

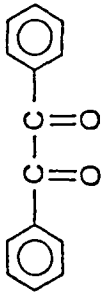
式(24)は、グリニャール試薬大過剰の条件でのPCRの減衰の見かけの一次の反応速度定数 ($k_{obs.}$) が真の二次の速度定数 (k_3) とグリニャール試薬の初期濃度 ($[G]_0$) とを乗じたものであることを示し、表3の結果と一致するものである。

すなわち、PCRからのアルキルラジカルの移動過程には、電子移動を起こしたグリニャール試薬以外に、もう一分子のグリニャール試薬の関与が必須であることを示す。

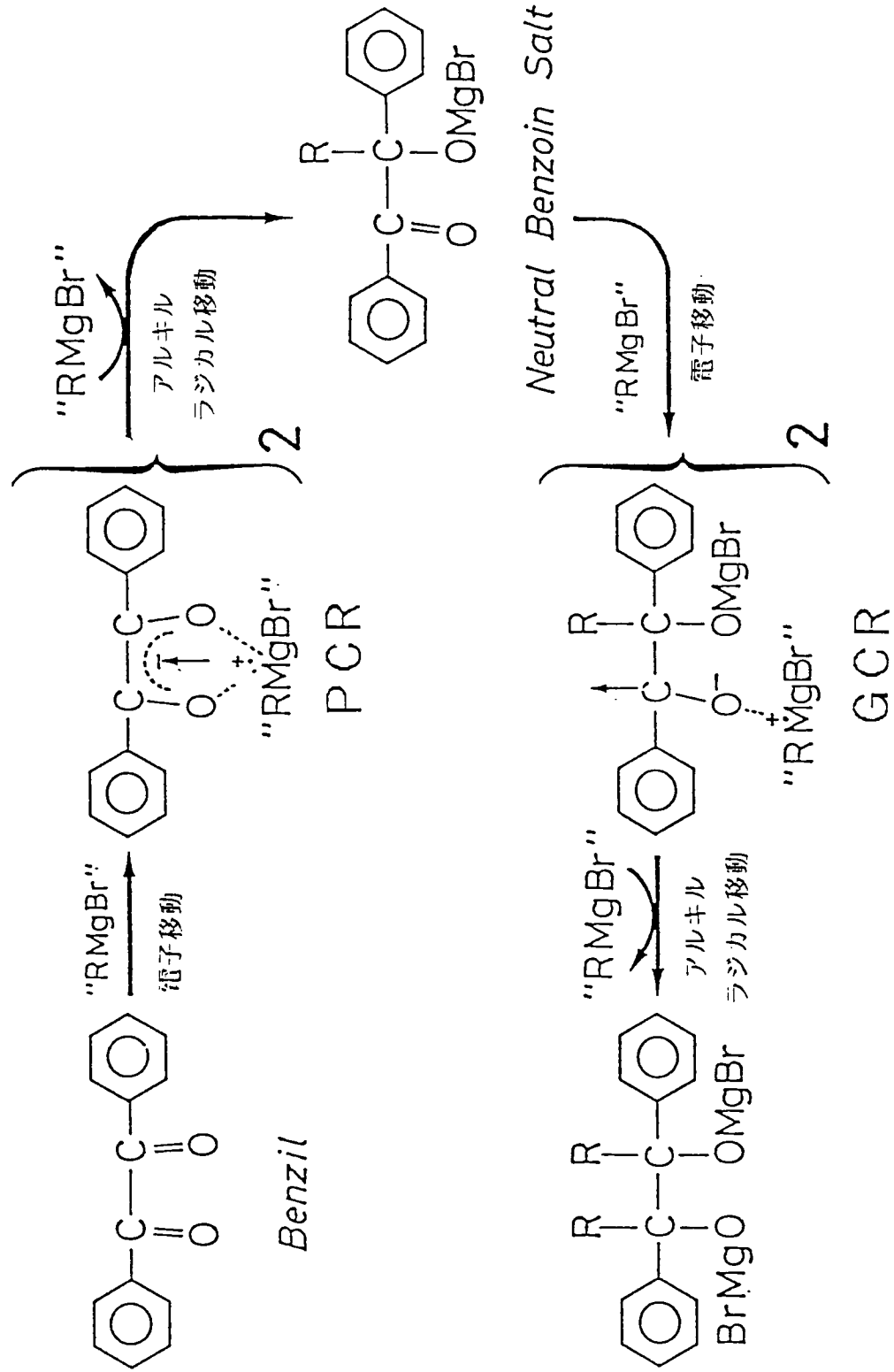
このアルキルラジカルの移動過程の二次の速度定数 (k_3) を、同様にして求めた電子移動過程の二次の速度定数 (k_1) と共に表 4 にまとめる。

以上、グリニャール試薬とベンジルとのTHF溶媒中での反応機構をスキーム 7 にまとめる。

表4 ベンジルのグリニャール反応における 電子移動速度定数 k_1 と
アルキルラジカル移動速度定数 k_3 。

Ketone	RMgBr (R-)	k_1 ($M^{-1}s^{-1}$)	k_3 ($M^{-1}s^{-1}$)
	Ph	3×10^2	8×10
	Me	2×10^4	4×10^2
	n-Bu	$>> 1 \times 10^5$	8×10^3
	Et	$>> 1 \times 10^5$	1×10^4

THF中、 25 °C。



2・2 モノケトンの反応²⁴⁻²⁸⁾

前節において、グリニャール試薬とベンジルとのTHF中での反応では、最初の電子移動により生じた安定なラジカル中間体がカチオン部で2つのラジカルイオン対が会合した二量体構造をとっていること、その中間体から付加生成物へのアルキル（又はアリール）ラジカルの移動過程にはもう一分子の中性グリニャール試薬の作用が必須であることを明らかにした。

この反応機構が、ベンジルのようなジケトン化合物に特有のものであるか、それとも広くケトン類一般に共通のものであるかについて、芳香族モノケトン類のグリニャール反応の中間体ラジカル種を直接的に観測することにより検討した。

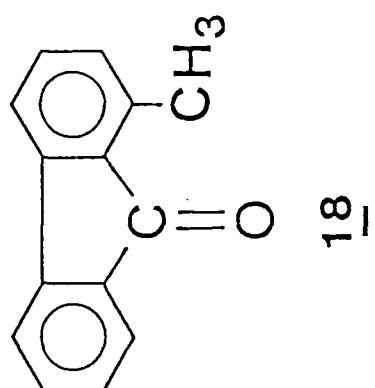
2・2-1 ラジカル種の発生と反応生成物について

MeMgBrとフルオレノン（17）とをTHF溶媒中において室温で反応させると、反応溶液はコハク色になり比較的長寿命（ $\tau = 5 \text{ min}$ ）なラジカル種が現れる。

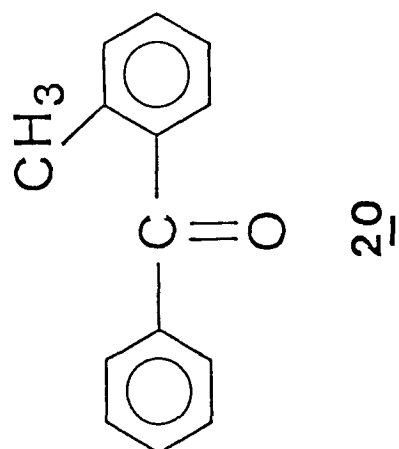
このMeMgBrとフルオレノンとの反応において現れたラジカル種のESRスペクトルは、図12に示すような鋭い超微細構造を持ち、その解析からこのESRスペクトルはフルオレノンのアニオンラジカルを構成要素とする中間体のものであることが判明した。

同様にMeMgBrと1-メチルフルオレノン（18）との反応ではコハク色のラジカル種（ESRスペクトル；図13）が、MeMgBrとベンゾフェノン（19）あるいはMeMgBrと2-メチルベンゾフェノン（20）との反応ではピンク色のラジカル種（ESRスペクトル；図14、15）が現れた。⁷⁾ 超微細構造の解析から、図13-15に示すESRスペクトルはそれぞれ1-メチルフルオレノンのアニオンラジカル、ベンゾフェノンのアニオンラジカル、2-メチルベンゾフェノンのアニオンラジカルを構成要素とする中間体のものであると帰属された。

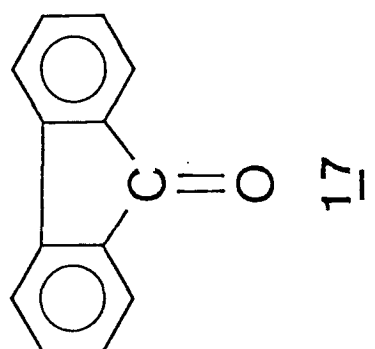
MeMgBrに代え、EtMgBr、n-BuMgBrなどのグリニャール試薬をフルオレノン、あるいはベンゾフェノンに対してTHF溶媒中で反応させた場合も、ほぼ同じ超微細構造を持つESRスペクトルが観測された。



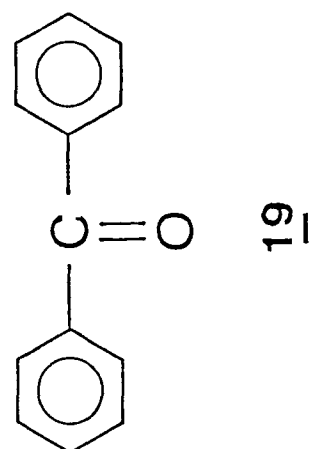
18



20



17



19

図12 フルオレノンと MeMgBr との反応中間体のESRスペクトル。

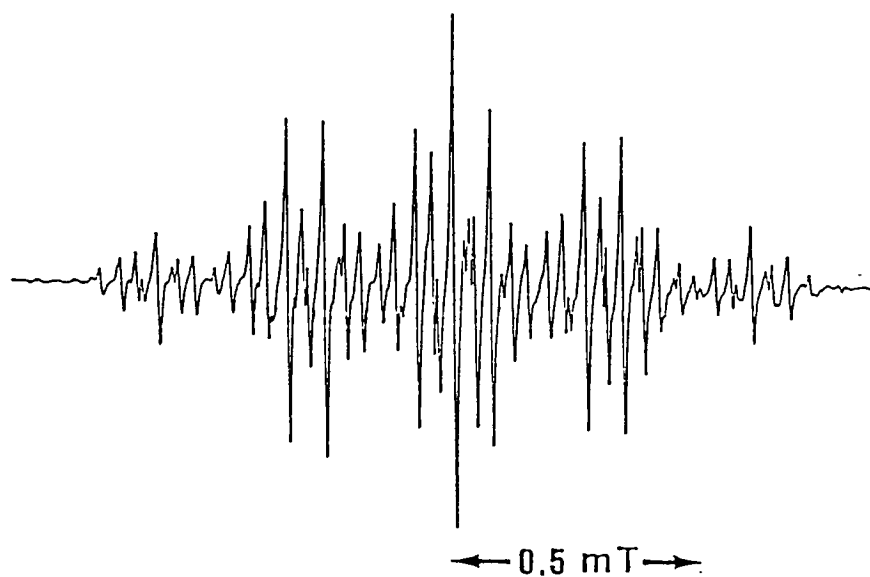


図13 1-メチルフルオレノンと MeMgBr との反応中間体のESRスペクトル。

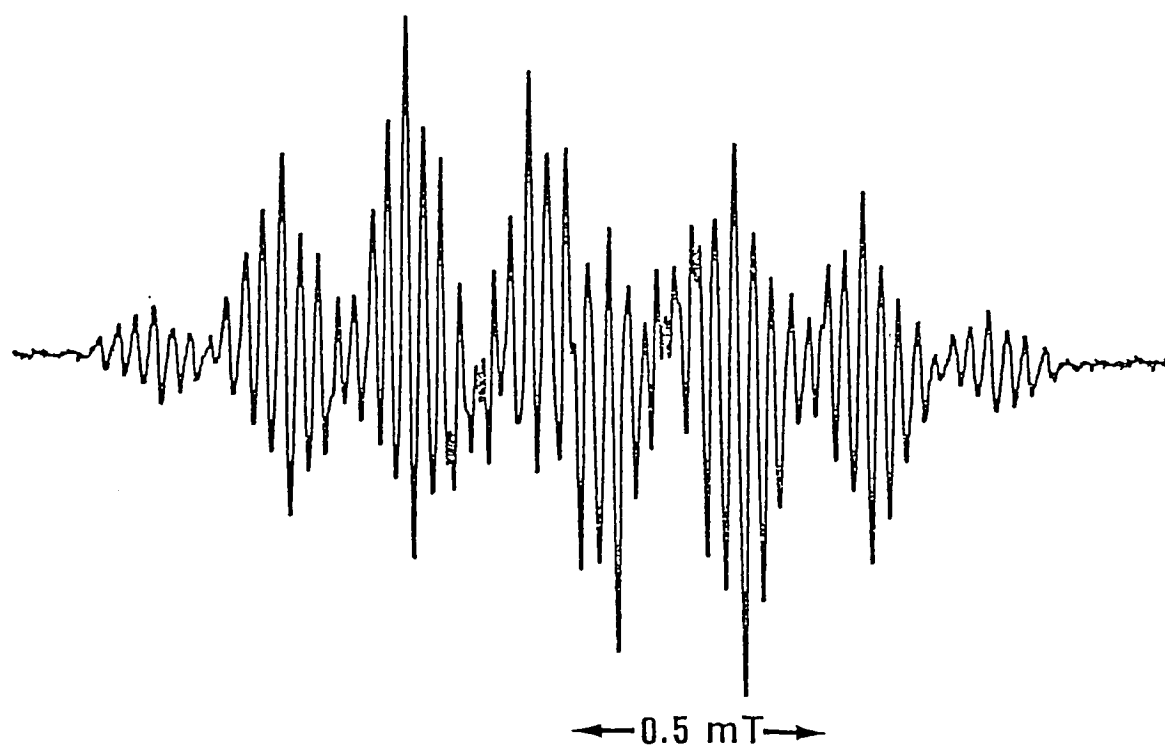
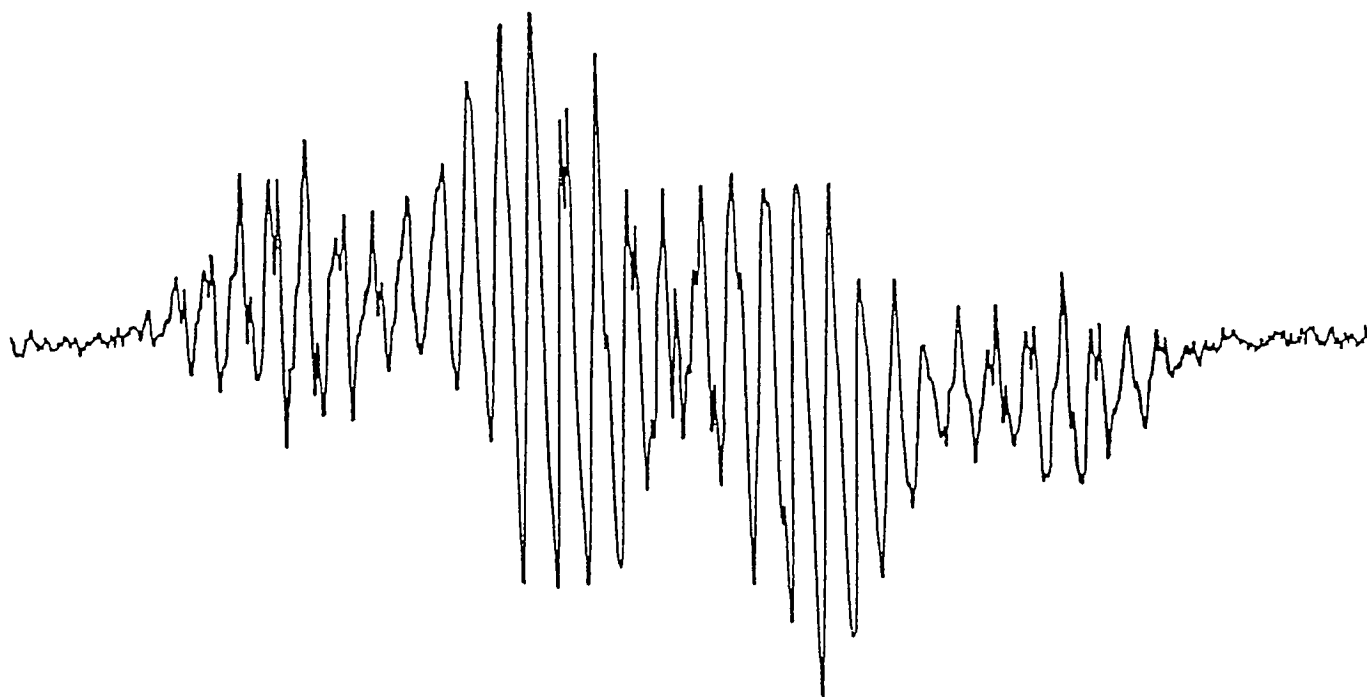


図14 ベンゾフェノンと MeMgBr との反応中間体の
ESRスペクトル。



←0.5 mT→

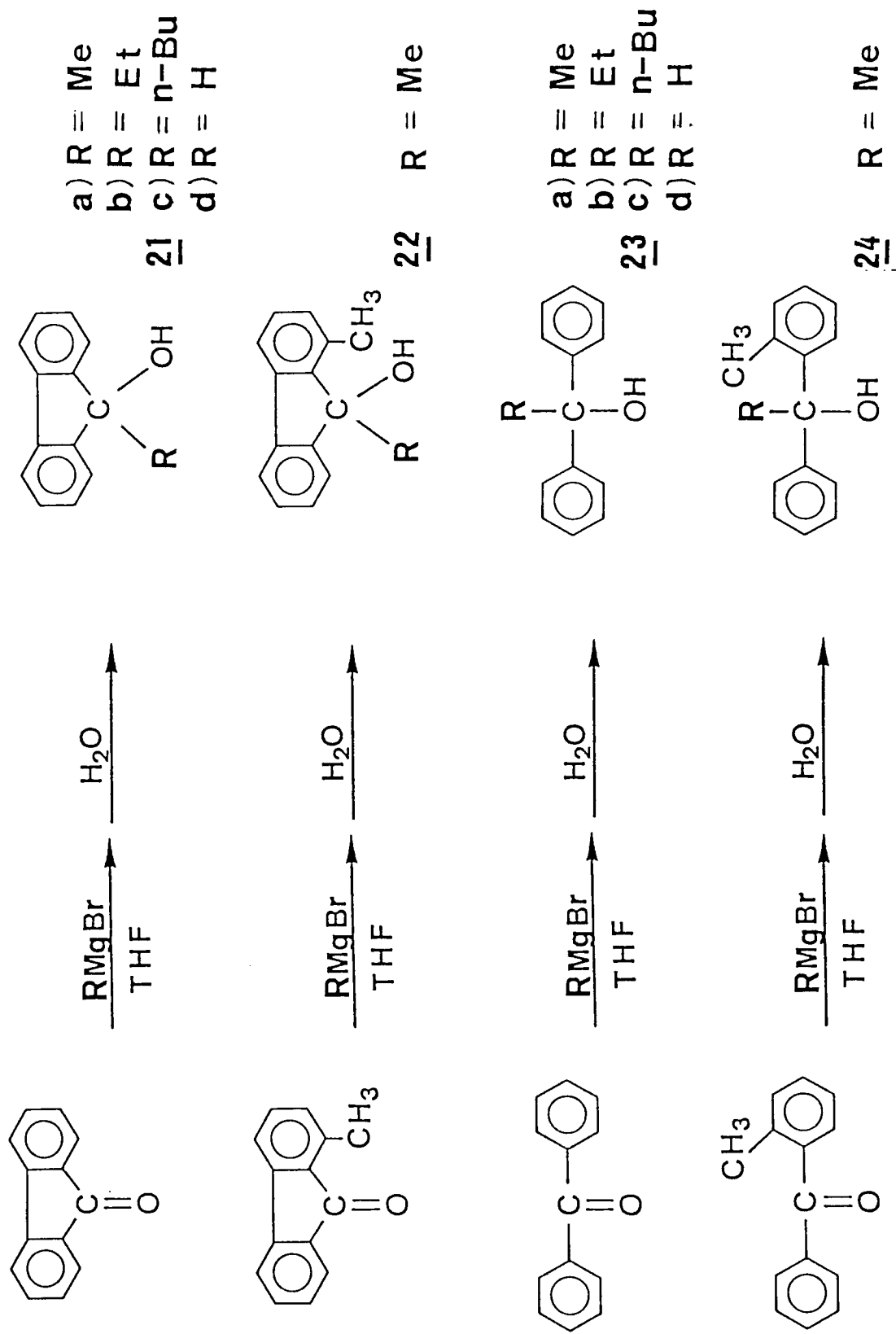
図15 2-メチルベンゾフェノンと MeMgBr との反応中間体の
ESRスペクトル。



←0.5 mT→

完全に乾燥脱気したTHF溶媒中でのMeMgBrとこれらのケトンとの反応生成物は通常の付加生成物である9-メチルフルオレン-9-オール(21a)、1,9-ジメチルフルオレン-9-オール(22)、1,1-ジフェニルエタノール(23a)、および1-フェニル-1-(α -トリル)エタノール(24)であった(スキーム8)。この反応において報告されている還元生成物やケトンの二量体¹⁰⁾は確認できなかった。

一方、同様の条件におけるEtMgBr、n-BuMgBrなどの β -水素を持つグリニャール試薬とベンゾフェノン類、フルオレノン類との反応では、通常の付加生成物に加えて大量の還元生成物が得られた。この還元生成物については(2・2-4)で詳しく記述する。



2・2-2 ラジカル中間体の構造²⁴⁻²⁷⁾

ベンジルの場合と同様に、ベンゾフェノンのグリニャール反応中間体についてそのカチオン側に関する知見を得るため、ベンゾフェノンと種々のグリニャール試薬とのTHF溶媒中での反応において現れるピンク色の中間体ラジカル種のESRスペクトルからその超微細結合定数を精確に求めた。そして、それをTHF中で調製したベンゾフェノンのメタルケチルと比較した。

ベンジルの場合に比べてベンゾフェノンでは、電子移動を受けたカルボニル基とフェニル基との共役が大きいため、カチオン部の摂動がアニオンラジカル部のESRスペクトルの超微細構造により大きく現れることが期待される。

求めた超微細結合定数を表5にまとめる。

ベンゾフェノンのグリニャール反応における反応中間体ラジカル種のオルト位の水素による超微細結合定数(entry 1-4)は、単なるマグネシウムモノハライド・カチオン(^+MgBr)やモノアルキルマグネシウム・カチオン(RMg^+)とイオン対を形成しているベンゾフェノンのアニオンラジカルの場合(entry 5-9)に比べて小さな値を示した。

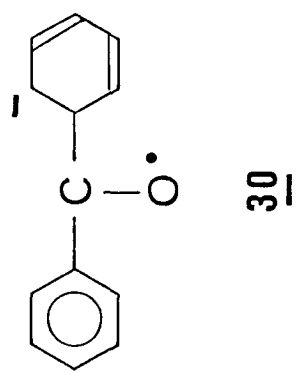
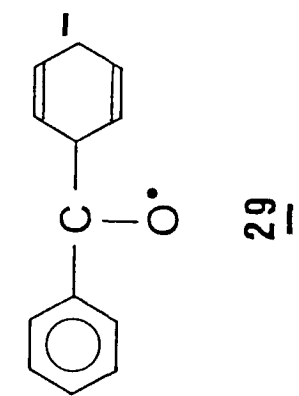
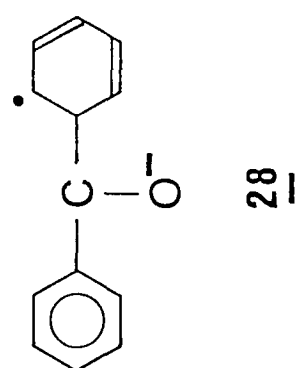
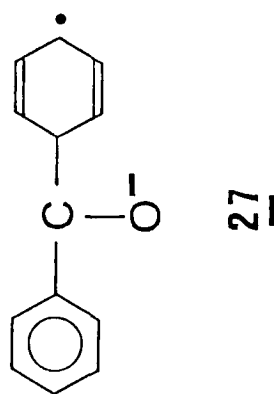
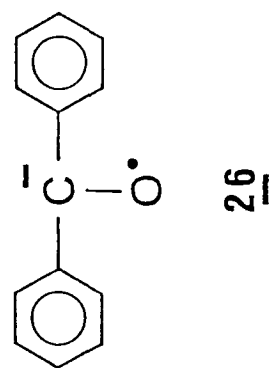
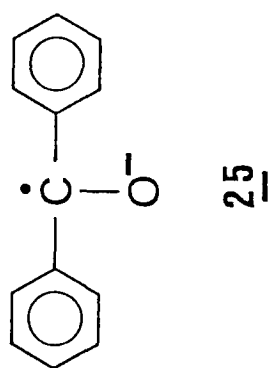
ベンジルの場合と同様に、ベンゾフェノンのアニオンラジカルは、スキーム9の25-30のような構造の寄与を持ち、カチオンがカルボニル酸素上に近づくことによりそのうちの25, 27, 28の構造の寄与が大きくなるために、より大きなオルト位、パラ位の水素による超微細結合定数が期待される。³³⁾

すなわち、グリニャール反応の中間体の方が、ベンゾフェノンの $MgBr$ ケチルなどに比べてより小さなオルト位の超微細結合定数を示すことより、グリニャール反応の中間体のカチオン部は単なる ^+MgBr や RMg^+ よりも大きなものであることが明らかになった。この結果は、グリニャール反応の中間体のカチオン部にはアルキル基が存在することを示唆する。

表5 ベンゾフェノン・アニオンラジカルの超微細結合定数^a (mT)

	ラジカル種	a (m位)	
		a (o位)	a (p位)
1	MeMgBr との反応中間体	0.290	0.104
2	EtMgBr との反応中間体	0.291	0.107
3	i-PrMgBr との反応中間体	0.289	0.105
4	PhMgBr との反応中間体	0.288	0.106
5	MgBr ケチル ^b	0.295	0.108
6	MgBr ケチル ^c	0.295	0.108
7	MgBr ケチル ^d	0.295	0.108
8	EtMg ケチル ^e	0.294	0.108
9	PhMg ケチル ^f	0.294	0.108

a) 超微細結合定数は3-7回の実験の平均値、THF中 25 °C。標準偏差の大きさは、どの場合も 0.001mT 以下。 b) 文献21の方法により、ベンゾフェノン・カリウムケチルとMgBr₂ から調製した。 c) 文献11の方法により、1,1,2,2-tetra-phenylethane-1,2-diol (TPEG) とEtMgBr から調製した。 d) 文献11の方法によりTPEGとPhMgBr から調製した。 e) 文献11の方法によりTPEGとEt₂Mgから調製した。 f) 文献11の方法によりTPEGとPh₂Mgから調製した。

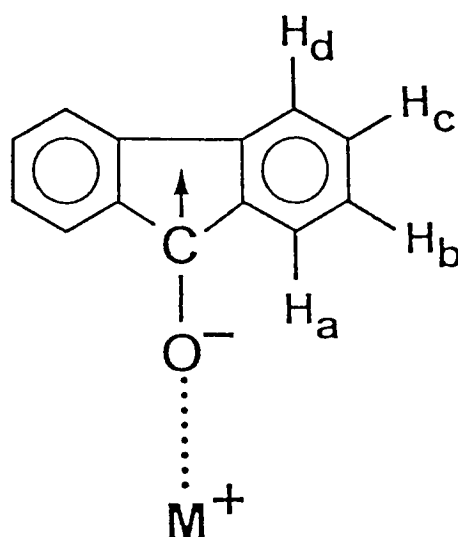


フルオレノンとグリニャール試薬との反応において現れるコハク色のラジカル中間体についても、同様にそのESRスペクトルから超微細結合定数を検討した。その結果を表6にまとめる。フルオレノンの場合も、そのグリニャール反応のラジカル中間体のESRスペクトルの超微細構造は、単なる ^+MgBr を対カチオンとするフルオレノンのアニオンラジカルの場合とは僅かながら異なっていた。しかし、そのオルト位(H_a)、パラ位(H_c)の水素の超微細結合定数に対する効果はベンゾフェノンの場合ほど顕著には現れなかった。

表6 フルオレノン・アニオンラジカルの超微細結合定数。

(mT)					
ラジカル種	$a(H_a)$	$a(H_b)$	$a(H_c)$	$a(H_d)$	その他
MeMgBrとの中間体	0.266	0.043	0.342	0.075	-
EtMgBrとの中間体	0.266	0.043	0.342	0.075	-
n-BuMgBrとの中間体	0.266	0.043	0.342	0.075	-
MgBr ケチル ^{b)}	0.266	0.039	0.342	0.075	-
Li ケチル	0.214	(0.011)	0.319	0.069	Li 0.043
K ケチル	0.211	(0.01)	0.319	0.070	-

a) 超微細結合定数は3回の実験の平均値。標準偏差の大きさは 0.001mT 以下。THF中。 25℃。 b) 文献21の方法によりフルオレノン・カリウムケチルとMgBr₂から調製した。



これらのフルオレノン類、あるいはベンゾフェノン類のTHF溶媒中におけるグリニャール反応により生じた比較的安定な中間体ラジカル種のESR法による観測では、ベンジルの場合と同様に、グリニャール試薬のカチオンラジカルはESR法ではまったく観測されなかった。このことは、モノケトン類のグリニャール反応において現れる中間体ラジカル種も、2つのラジカルイオン対がカチオン部で会合した二量体構造であることを示唆する。

実際にMTHF溶媒中において、MeMgBrと1-メチルフルオレノンとの反応中間体ラジカル種を調製し、それを液体窒素温度に冷却してESR法で観測すると、 $g=2.0$ に三重項状態に特有の微細構造を持った図16のようなESRスペクトルが観測された。

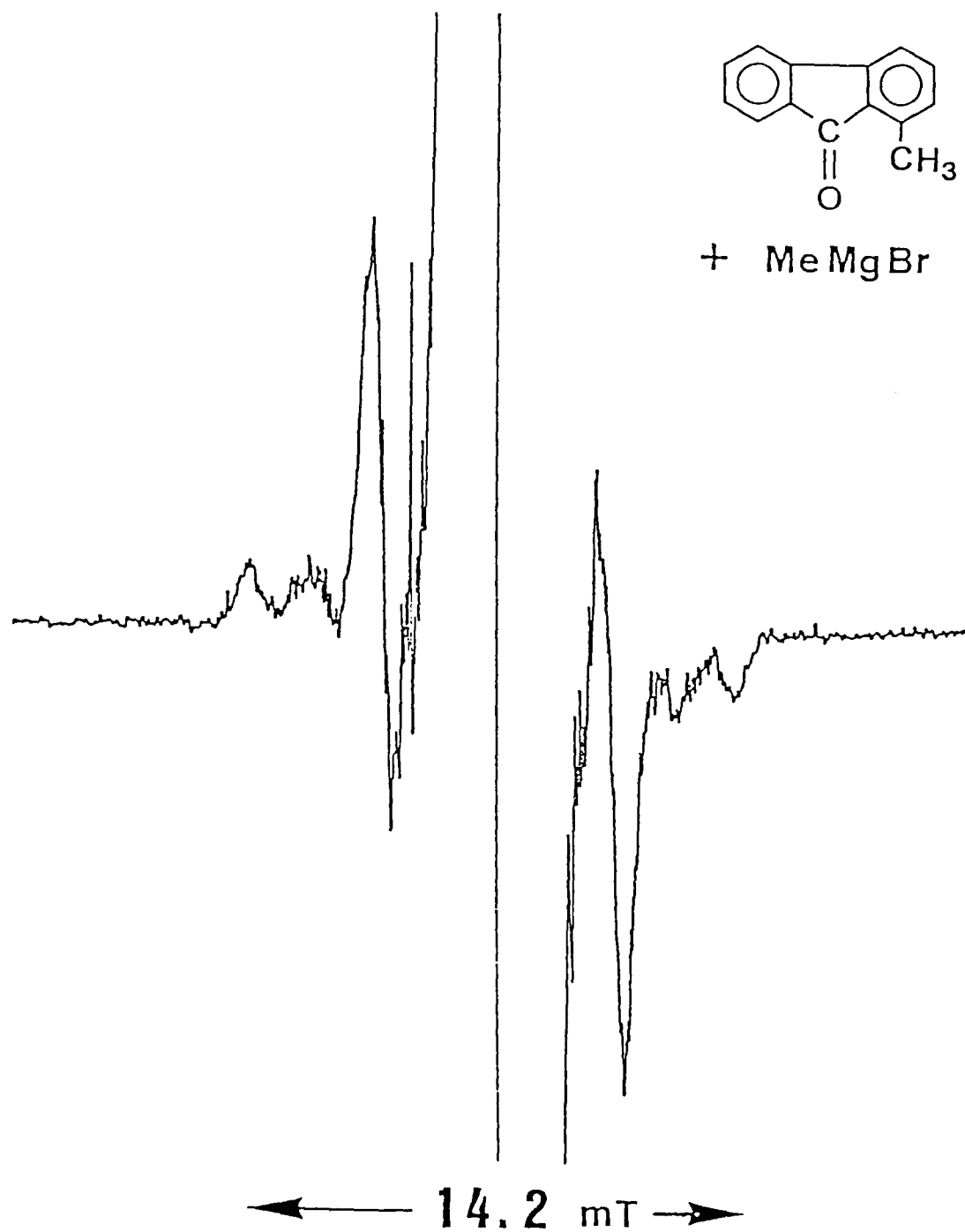
同様に、MeMgBrと2-メチルベンゾフェノンとの反応中間体も図17のような三重項のESRスペクトルを示した。

また、MeMgBrとフルオレノンとの反応中間体ではその中間体の絶対濃度が低いため図18のようにはっきりとはしないが、しかし矢印の所に再現性よく三重項のESRスペクトルの微細構造に由来すると思われる吸収が現れた。

しかし、MeMgBrとベンゾフェノンとの反応中間体では、やはりその中間体の濃度が十分に高く得られず、三重項のESRスペクトルは観測できなかった。

微細構造より求めたスピン間の相互作用のエネルギー (D) と それより見積もった2つのアニオンラジカル上の2つのスピン間の平均距離 (r) を表7にまとめる。これらの値はたとえば、3.1、あるいは3.2のような構造の二量体中間体の2つのアニオンラジカル上の2つのスピン間距離として妥当な値である。³³⁾

図16 1-メチルフルオレノンとMeMgBrとの反応中間体の三重項のESRスペクトル。

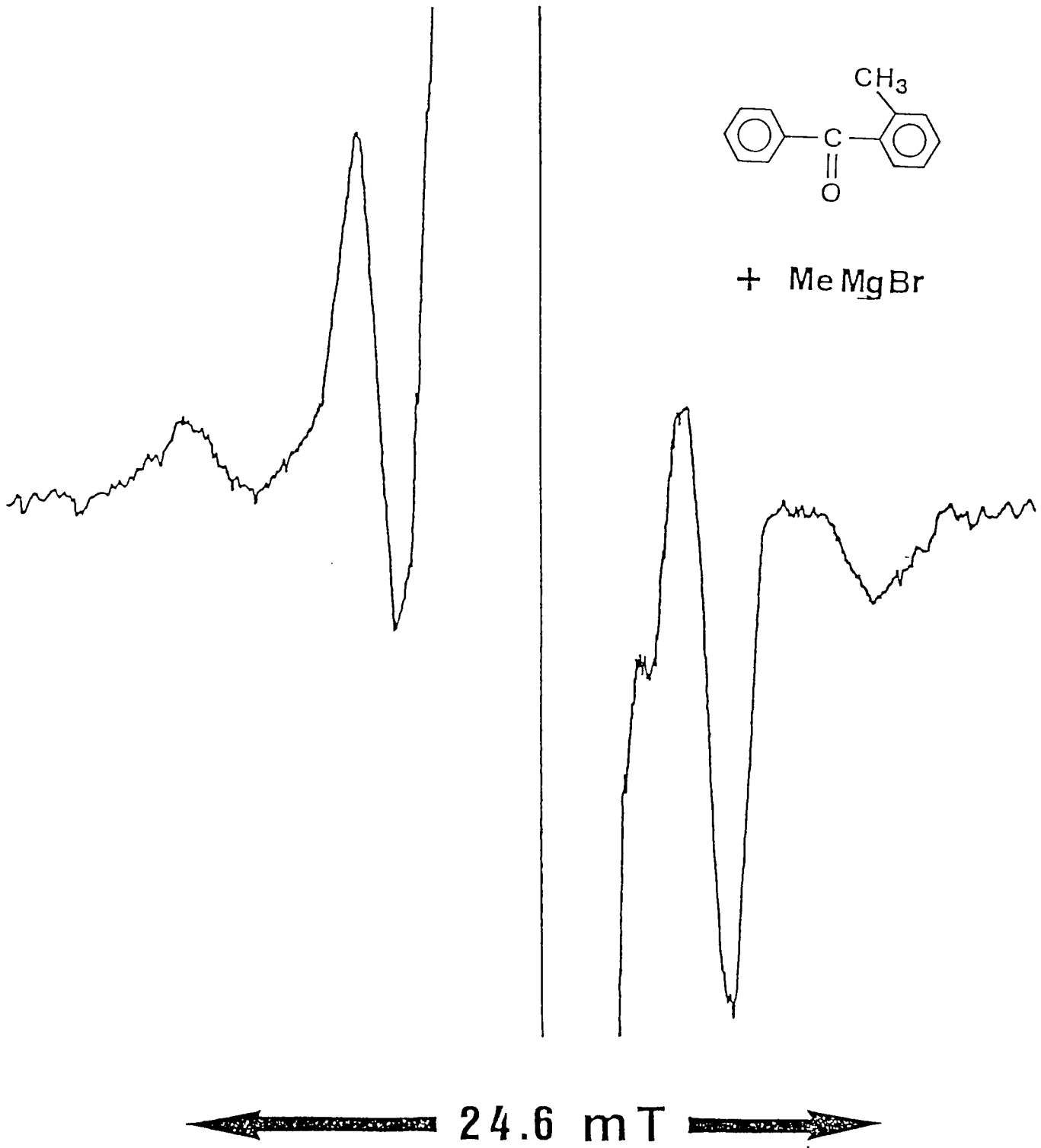


$$2D' = 14.2 \text{ mT}$$

$$D' = 7.1 \text{ mT}$$

$$r = 7.3 \text{ \AA}$$

図17 2-メチルベンゾフェノンとMeMgBrとの反応中間体の三重項のESRスペクトル。

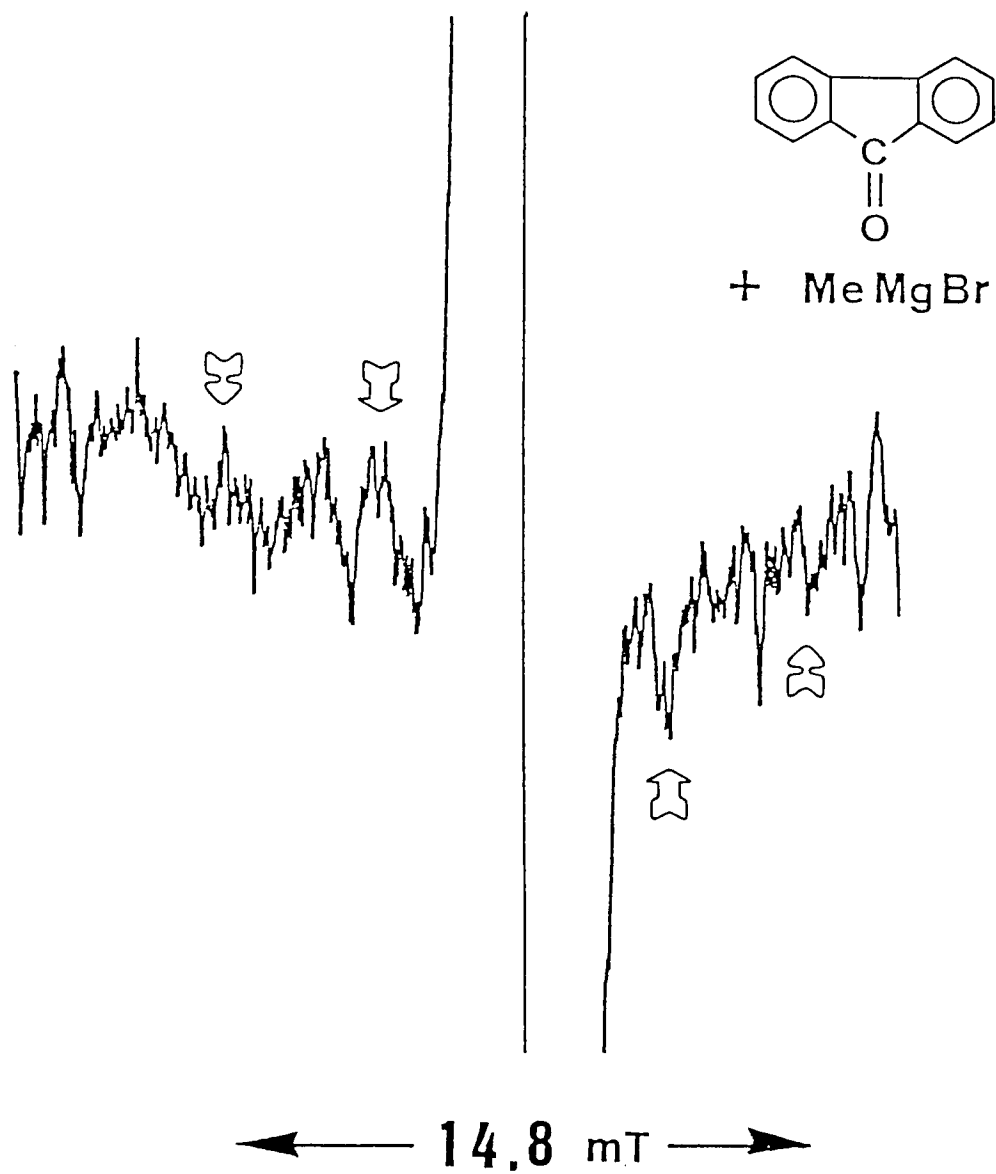


$$2D' = 24.6 \text{ mT}$$

$$D' = 12.3 \text{ mT}$$

$$r = 6.1 \text{ \AA}$$

図1.8 フルオレノンとMeMgBrとの反応中間体の三重項のESRスペクトル。



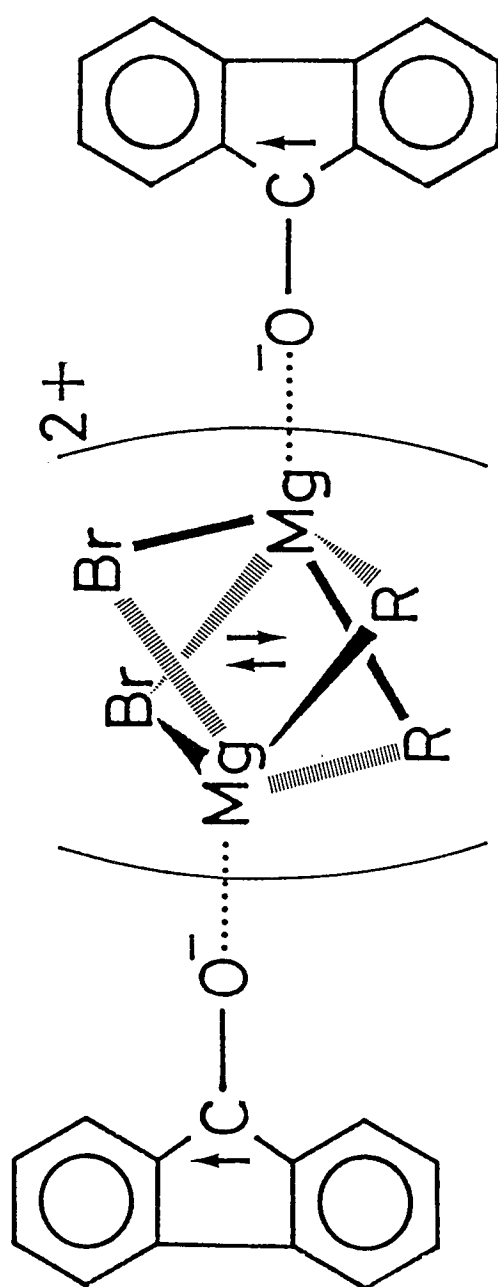
$$2D' = 14.8 \text{ mT}$$

$$D' = 7.4 \text{ mT}$$

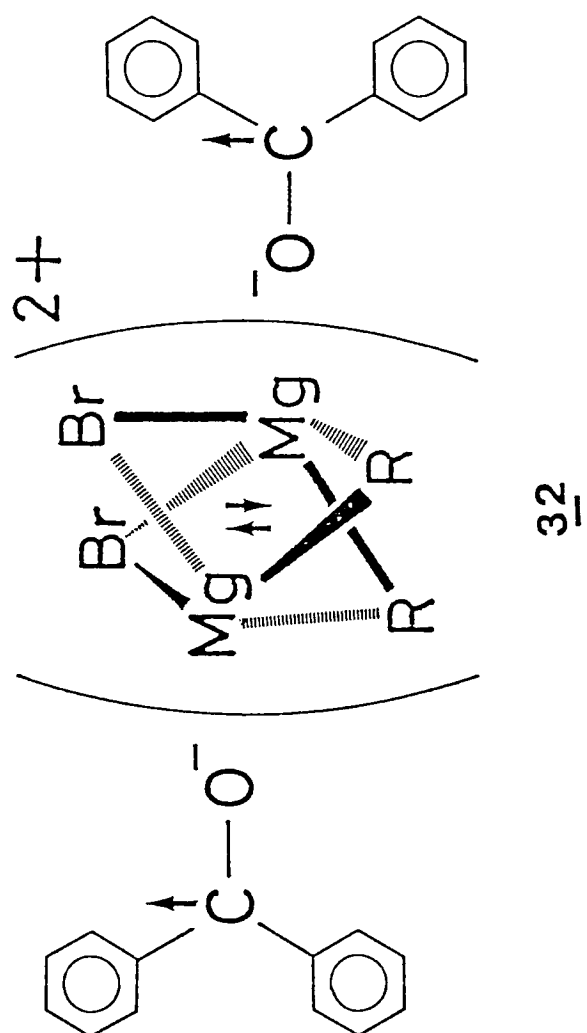
$$r = 7.2 \text{ \AA}$$

表7 反応中間体の三重項状態のエネルギー・パラメーターとスピン間距離。

entry	ketone	RMgBr	D' (mT)	E' (mT)	r (Å)
1	fluorenone	MeMgBr	~ 7.4	~ 0	~ 7.2
2	1-methylfluorenone	MeMgBr	7.1	~ 0	7.3
3	2-methylbenzophenone	MeMgBr	12.3	~ 0	6.1
4		EtMgBr	12.3	~ 0	6.1
5		p-AniMgBr	11.8	~ 0	6.2



31



1-メチルフルオレノンのグリニャール反応では、高濃度にラジカル中間体を得られたが、一方無置換のフルオレノンの場合にはそのラジカル中間体の濃度はあまり高くならなかった。これは、後者に比べて前者では、立体障害のためにアルキルラジカルの移動速度が遅くなっているためであると考えられる。たとえば MeMgBr とフルオレノンとの反応での電子移動反応の速度定数は、後述の表8に示すように、およそ $15 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ であるが、1-メチルフルオレノンの場合は $7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ と約 $1/2$ で大きな差はない。

しかし、それにつづくメチルラジカルの移動反応の速度定数はフルオレノンの場合 $0.07 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ であるが、1-メチルフルオレノンの場合 $< 0.005 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ と10倍以上の差があった。実際にフルオレノンの場合と1-メチルフルオレノンの場合とにおいて捕捉されたラジカル量の比は数十～数百倍であった。

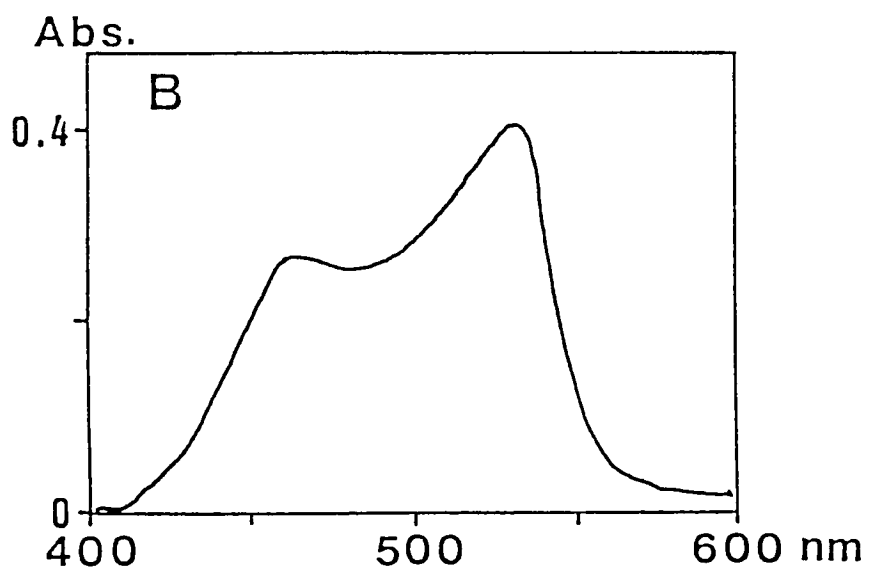
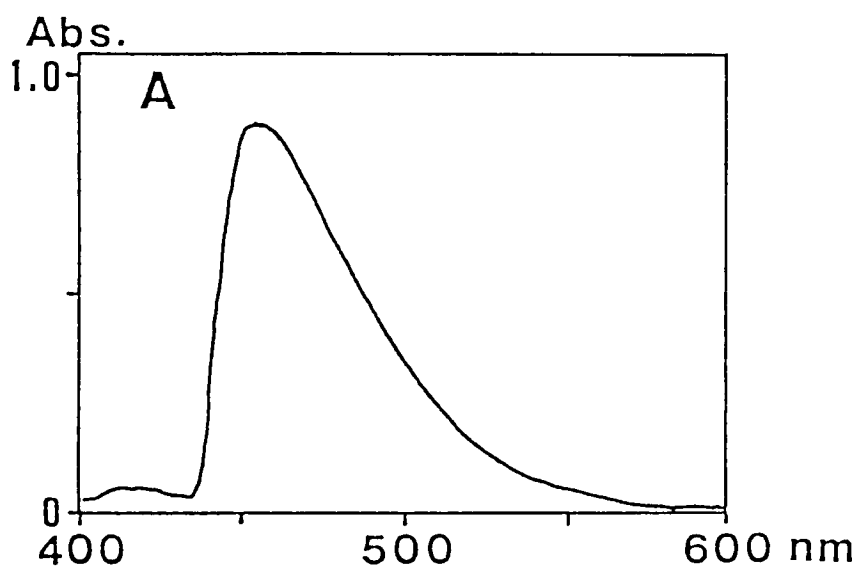
モノケトンのグリニャール反応における中間体ラジカルも、ベンジルの場合と同様に二量体構造をとっていることを確認したが、フルオレノンの場合には、この二量体構造の寄与の大きさを見積もることができた。²⁷⁾

フルオレノンのメタルケチルについては、その単量体・二量体間の平衡が可視吸収スペクトルを用いてよく研究されている。³⁵⁾ フルオレノンのリチウムケチルは図19Bのように 530 nm と 450 nm に極大を持つ2つの吸収帯を持つ。このうち 530 nm の方が単量体、 450 nm の方が二量体に帰属されている。フルオレノンと MeMgBr との反応において得られるコハク色の中間体ラジカルの可視吸収スペクトルは、 454 nm にのみ吸収極大を持ち、 530 nm には非常に弱い肩が存在するだけであった(図19A)。これは、グリニャール反応の中間体はTHF溶媒中では、その大部分が二量体構造をとっていることを示唆する。

フルオレノンのナトリウムケチルの単量体と二量体の吸光度係数の文献値³⁵⁾より、このグリニャール反応の中間体の会合定数をおおよそ見積もった。会合定数は 25°C において少なくとも $7 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 以上であると見積もられた。これは、フルオレノンのナトリウムケチルの会合定数が、同じTHF溶媒中で $2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ である³⁵⁾ことを考えると大きな値である。

図19 フルオレノンのアニオンラジカルの可視吸収スペクトル。

A MeMgBrとの反応中間体。 B リチウム・ケチル。

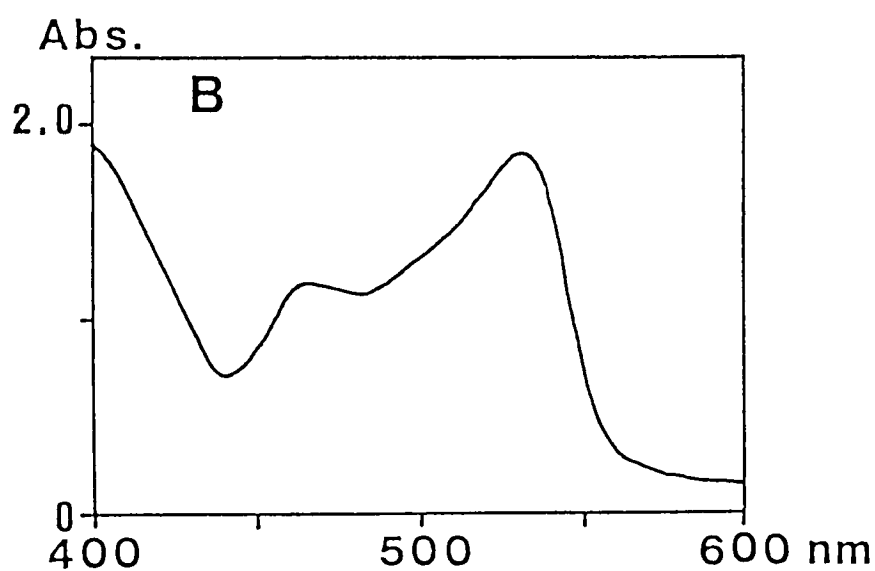
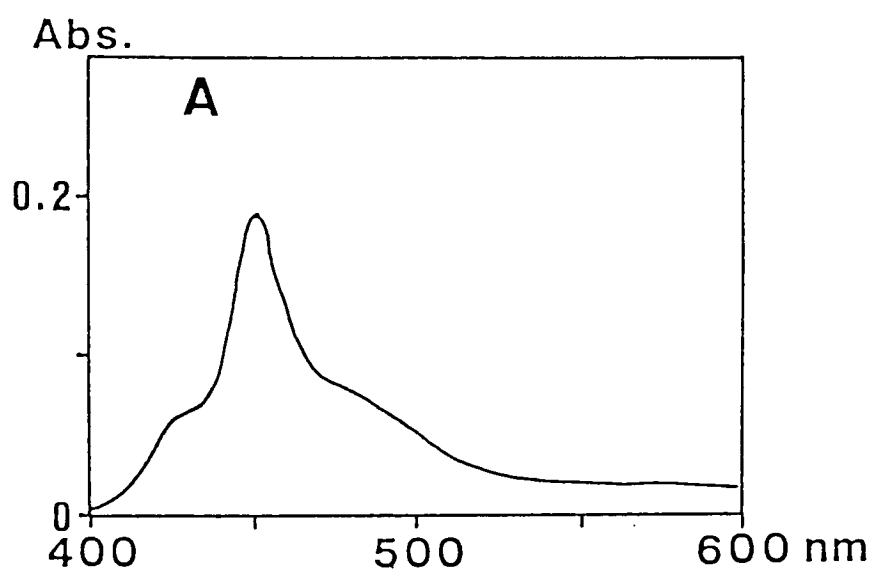


THF中、 25 °C。

同様に、1-メチルフルオレノンとMeMgBrとの反応中間体ラジカルと1-メチルフルオレノンのリチウムケチルの可視吸収スペクトルを図20に示す。この場合も、グリニャール反応のラジカル中間体はその大部分が453 nmに吸収極大を持つ二量体構造であることがわかった。

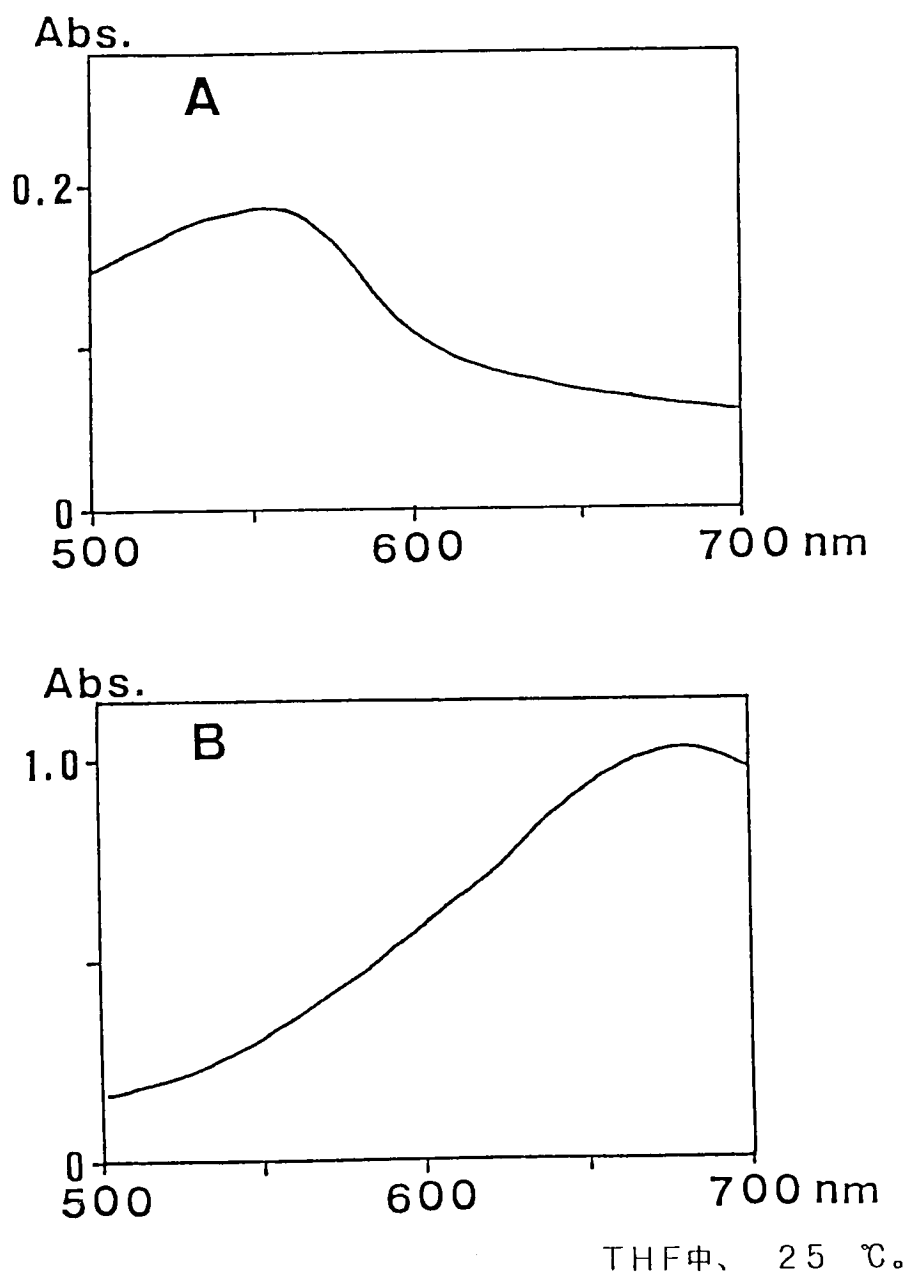
ベンゾフェノンとMeMgBrとの反応中間体も図21Aに示すように550 nmに吸収極大を持つ³³⁾ 二量体の寄与が大きいと思われるが、吸収帯が広幅なためフルオレノン類の場合ほど明白な結果は得られなかった。⁷⁾

図20 1-メチルフルオレノンのアニオンラジカルの可視吸収スペクトル
A MeMgBrとの反応中間体。 B リチウム・ケチル。



THF中、25℃。

図21 ベンゾフェノンのアニオンラジカルの可視吸収スペクトル。
A MeMgBrとの反応中間体。 B リチウム・ケチル。



2・2-3 ラジカル中間体の挙動²⁴⁻²⁷⁾

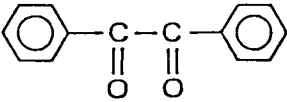
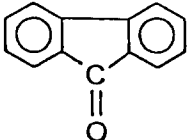
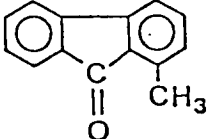
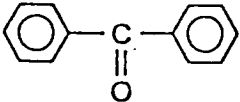
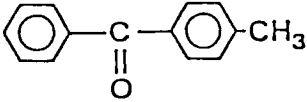
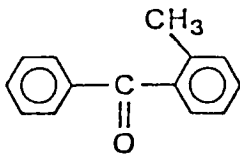
ベンゾフェノン類、およびフルオレノン類のTHF溶媒中におけるグリニャール反応について、反応中間体ラジカル種を直接的に追跡することにより、その反応における最初の電子移動の速度定数と、それにつづくアルキル（又はアリール）ラジカルの移動の速度定数を求めた。²⁶⁾

この最初の電子移動の過程は、グリニャール試薬に一次、モノケトンに一次の二次反応であった。また、アルキルラジカルの移動過程は、ベンジルの場合と同じく、二量体中間体ラジカルに一次、グリニャール試薬に一次の二次反応であることがわかった。これは、モノケトンのグリニャール付加反応もベンジルの場合²²⁾と同じくスキーム10のように進むことを示す。求めた電子移動過程の二次の速度定数(k_1)とアルキル（又はアリール）ラジカル移動過程の二次の速度定数(k_3)とを表8にまとめる。

還元性を持つグリニャール試薬(EtMgBr , $n\text{-BuMgBr}$)とベンゾフェノン類との反応において、その反応中間体の減衰曲線は擬一次反応条件でも単純な一次の曲線には乗らなかった。これは、少なくとも2つの減衰過程が存在していることを示す。このうち速い過程は MeMgBr の場合と同じく中間体に一次、グリニャール試薬に一次であった。遅い過程の一次速度定数はグリニャール試薬の初期濃度により変化しなかった。後述の結果(2・2-4)から、前者がアルキルラジカルの移動、後者が β 水素による還元過程であると推測される。

電子移動が非常に速い場合、たとえば $n\text{-BuMgBr}$ とベンゾフェノンとの反応では、600 nm 付近に極大を持つスキーム10の33が現れ、それが二次の減衰曲線に従いピンクの安定な中間体34に変化する様子が図22のように観測された。この減衰曲線と、ベンゾフェノン・マグネシウムケチルの吸光度係数の文献値⁴²⁾からこの二量化過程の二次の速度定数(k_2)は、 $1.1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 程度と見積もられた。この結果は(2・2-3)で仮定した $k_2 \gg k_3$ を保証するものである。

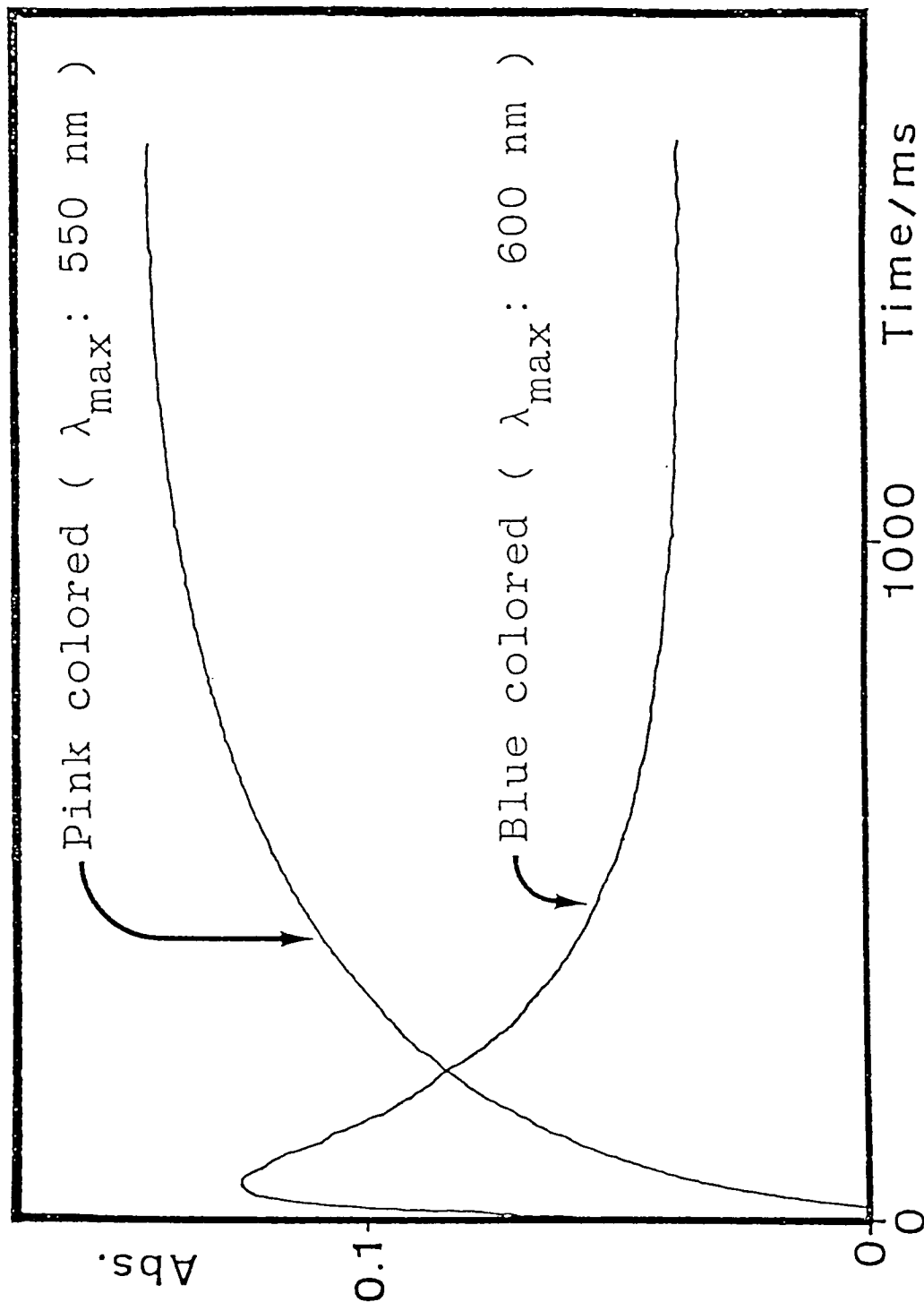
表8 グリニャール反応の反応速度定数。^a 26)

Ketone	RMgBr (R-)	k_1 ($M^{-1}s^{-1}$)	k_3 ($M^{-1}s^{-1}$)
	Ph	3×10^2	8×10
	Me	2×10^4	4×10^2
	n-Bu	$>> 1 \times 10^5$	8×10^3
	Et	$>> 1 \times 10^5$	1×10^4
	Me	1.5×10	7×10^{-2}
	Me	7	$< 5 \times 10^{-3}$
	Ph	6	5×10^{-2}
	Me	1.1×10	1×10^{-1}
	n-Bu	2.3×10^2	~ 3
	Et	7×10^2	~ 3
	Ph	- b	- b
	Me	- b	- b
	n-Bu	1.5×10	8×10^{-1}
	Et	1.1×10	1.2
	Ph	- b	- b
	Me	- b	- b
	n-Bu	3×10^{-1}	6×10^{-2}
	Et	3×10^{-1}	1×10^{-1}

a) ケトンに対して10倍量のグリニャール試薬を用いた。求めた一次の速度定数はグリニャール試薬の初期濃度に比例した。これらの値の標準偏差はその値の25%以下であった。THF中 25℃。b) ラジカル中間体の量が十分ではなかったため 速度論的な検討が行なえなかった。

図 2 2 電子移動が速い場合に現れる単量体ラジカル中間体の挙動。

Reaction of n -BuMgBr - Benzophenone.
(0.35 M) (0.035 M)



THF中 25 °C 窒素気流下。

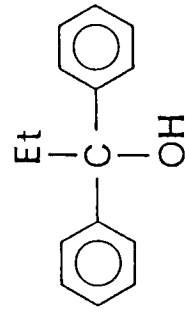
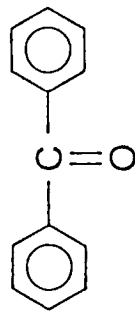
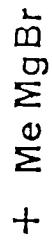
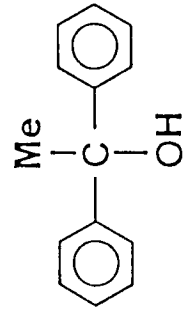
2・2-4 付加反応と還元反応の比較²⁸⁾

MeMgBrとモノケトンとの反応の生成物は、カルボニル基の炭素に対してメチル基が付加した正常付加生成物のみであった(2・2-1)。一方、β水素を持つグリニャール試薬(EtMgBr, n-BuMgBr)とモノケトンとの反応では正常付加生成物以外に大量の還元生成物が得られた(スキーム11)。

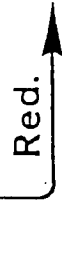
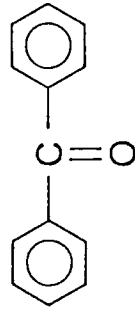
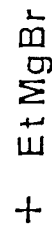
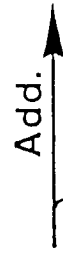
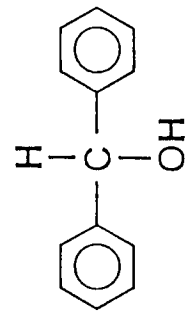
このようなβ水素を持つグリニャール試薬が還元反応を行う性質は、グリニャール試薬の発見時より報告されている。¹⁾ その後、還元がβ位の水素によること、⁴³⁾ 基質による還元生成物の量の変化、⁴⁴⁾ 付加反応との速度比、^{45,46)} 立体化学的な効果、⁴⁷⁾ あるいは水素・重水素による同位体速度効果⁴⁸⁾ について研究が行われてきたが、その結果の多くは Holm¹⁴⁾ あるいは Ashby¹⁵⁾ のラジカル機構(スキーム12)では説明することができなかった。

そこで、フルオレノン類、ベンゾフェノン類と還元性を持つグリニャール試薬との反応について、付加生成物と還元生成物との比が反応条件によってどのように変化するかを検討した。

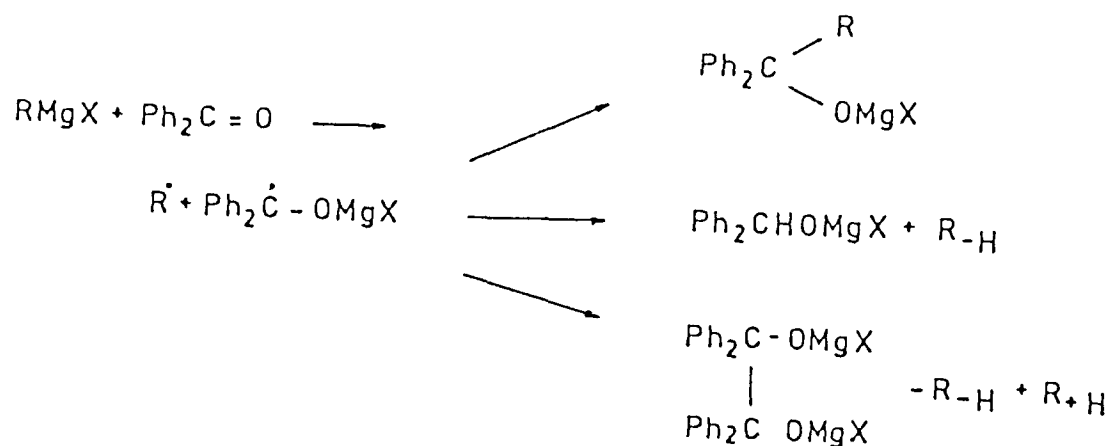
スキム 11



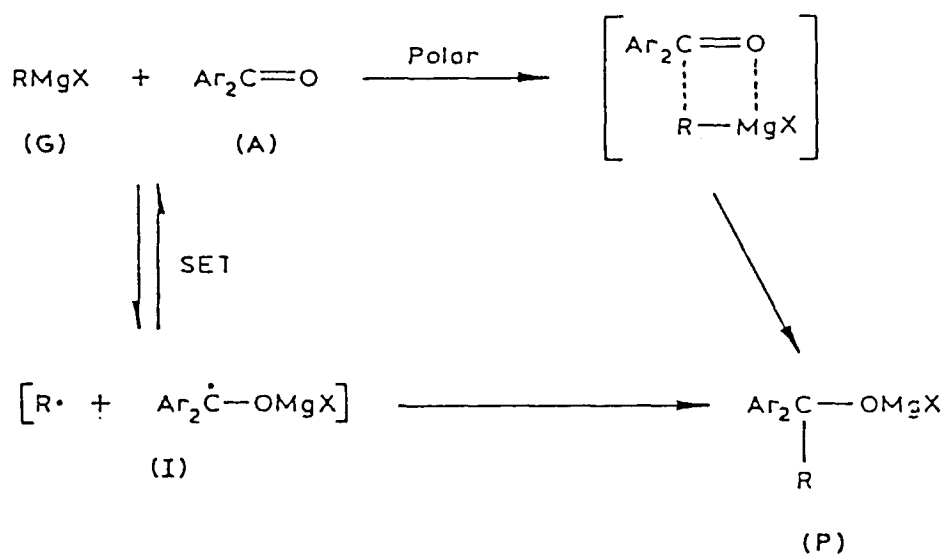
+



スキーム 12 Holmの提唱した反応機構。¹⁴⁾



Ashbyの提唱した反応機構。¹⁵⁾



ケトンとグリニャール試薬の混合比と、付加・還元生成物比との関係を表9に示す。その結果をグラフ化したのが図23である。ケトンに対してグリニャール試薬を過剰量反応させた場合の方が付加生成物が多く得られた。この実験ではグリニャール試薬の濃度を一定にしているので、結果は反応次数の効果を示している。すなわち還元反応に比べ、付加反応には高次数のグリニャール試薬が作用していることを示す。

また、ケトンとグリニャール試薬の混合比が一定（ケトン／グリニャール試薬＝0.5）の条件下での反応系の絶対濃度と付加・還元生成物比との関係を表10に示し、それをグラフ化して図24に示す。実験誤差が大きいので定量的な議論はできないが、反応系の絶対濃度が高いほど付加生成物比も高くなる傾向があった。この結果もまた付加反応における高次数のグリニャール試薬の作用を示唆する。

また、溶媒の種類をTHFからジエチルエーテル（DEE）に変えた。グリニャール試薬はTHF溶媒中においては単量体の形で存在するが、DEE中では会合して二量体などを形成しやすくなることが知られている。⁴⁹⁾ 他の条件を一定にして、溶媒による付加・還元生成物比の差を表11にまとめる。THFにくらべ、DEE中では付加生成物の比が高くなった。これは、二量化したグリニャール試薬とケトンの反応では、電子移動によりラジカル中間体ができただけで、その中間体の近傍にもう一分子のグリニャール試薬が存在するためにアルキルラジカルの移動が起きやすくなるためであると説明できる。

以上の結果は付加反応と還元反応を比較したとき、付加反応には複数分子のグリニャール試薬の関与が必要であることを示す。この結果はベンジルの系、あるいはモノケトンの系で行った反応速度論的な解析の結果と一致する。

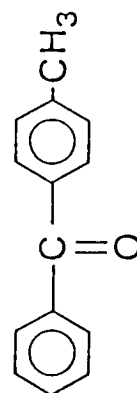
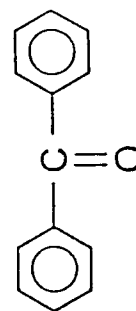
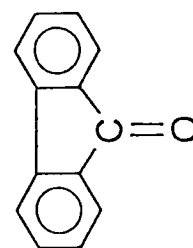
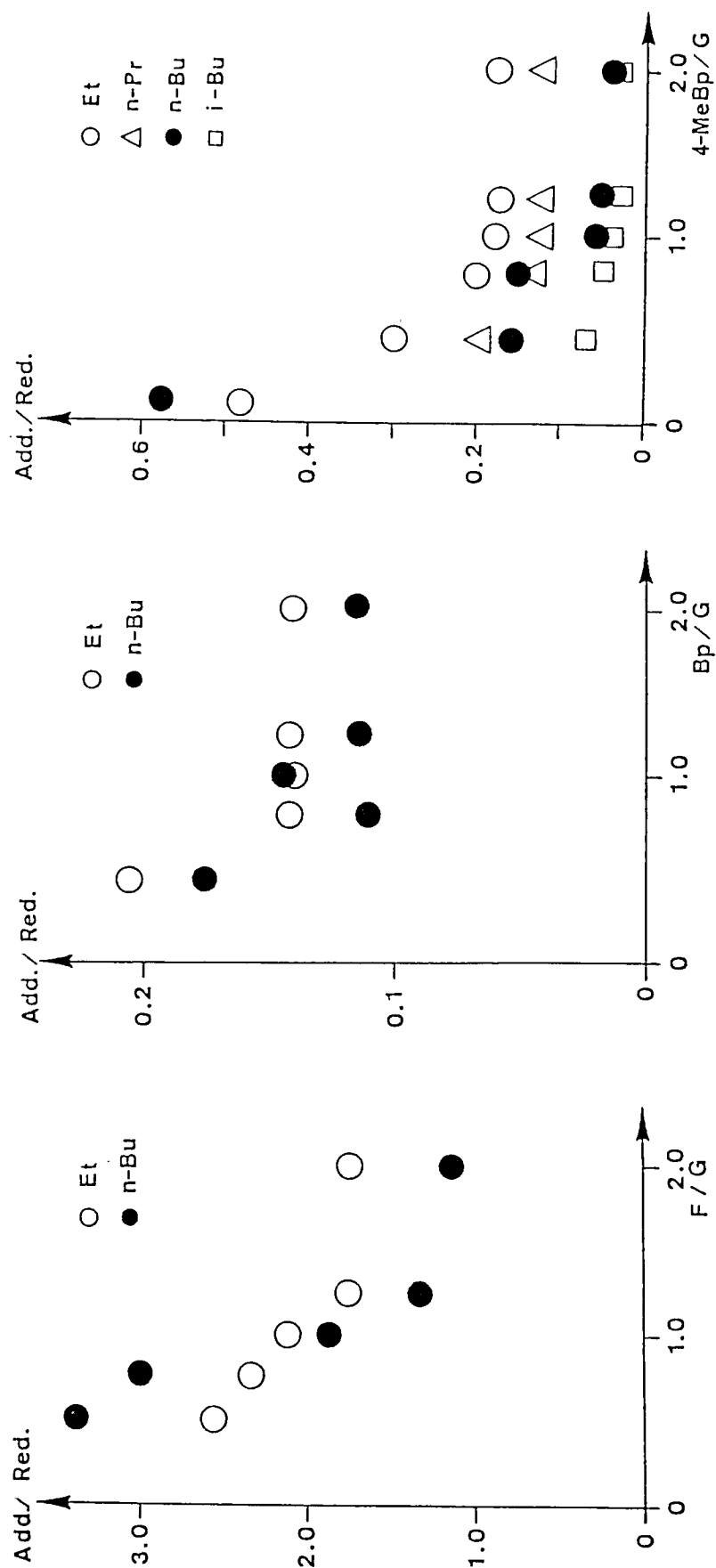
また、還元反応については、一分子のケトンに対して一分子のグリニャール試薬のみが作用して反応が進行していることが示された。一分子のグリニャール試薬と一分子のケトンとから成り、しかも活性な有機金属のカチオンラジカル^{21, 50)}を含む単量体ラジカルイオン対3.3が還元反応の中間体であると推測される（スキーム13）。

表9 ケトンとグリニャール試薬の反応混合比と 付加・還元生成物比の関係。

Ketone (M)	Grignard reagent (M)	K / G ^a	conversion(%) ^b	Addition / Reduction		
Fluorenone	EtMgBr ^d	(0.157)	0.5	96	2.58	
		(0.126)	(0.157)	0.8	94	2.34
		(0.157)	(0.157)	1.0	92	2.12
		(0.188)	(0.157)	1.2	74	1.75
		(0.314)	(0.157)	2.0	50	1.75
	n-BuMgBr ^c	(0.153)	0.5	95	3.38	
		(0.122)	(0.153)	0.8	92	3.01
		(0.153)	(0.153)	1.0	90	1.88
		(0.184)	(0.153)	1.2	83	1.30
		(0.306)	(0.153)	2.0	45	1.14
	Benzophenone	EtMgBr ^d	(0.157)	0.5	99	0.214
			(0.126)	(0.157)	0.8	98
(0.157)			(0.157)	1.0	96	0.138
(0.188)			(0.157)	1.2	78	0.144
(0.314)			(0.157)	2.0	50	0.139
n-BuMgBr ^c		(0.153)	0.5	99	0.176	
		(0.122)	(0.153)	0.8	99	0.111
		(0.153)	(0.153)	1.0	98	0.142
		(0.184)	(0.153)	1.2	84	0.114
		(0.306)	(0.153)	2.0	49	0.116
4-Methylbenzophenone		EtMgBr ^d	(0.157)	0.1		0.419
			(0.079)	(0.157)	0.5	100
	(0.126)		(0.157)	0.8	100	0.197
	(0.157)		(0.157)	1.0	99	0.179
	(0.188)		(0.157)	1.2	85	0.170
	(0.314)		(0.157)	2.0	52	0.173
	n-PrMgBr ^d	(0.150)	0.5	100	0.193	
		(0.120)	(0.150)	0.8	100	0.139
		(0.150)	(0.150)	1.0	94	0.117
		(0.180)	(0.150)	1.2	78	0.121
		(0.301)	(0.150)	2.0	50	0.120
	n-BuMgBr ^c	(0.153)	0.1	-	0.571	
		(0.077)	(0.153)	0.5	99	0.157
		(0.122)	(0.153)	0.8	96	0.141
		(0.153)	(0.153)	1.0	93	0.066
		(0.184)	(0.153)	1.2	83	0.054
		(0.306)	(0.153)	2.0	49	0.026
	iso-BuMgBr ^d	(0.146)	0.5	100	0.067	
		(0.117)	(0.146)	0.8	100	0.046
		(0.146)	(0.146)	1.0	100	0.030
		(0.175)	(0.146)	1.2	75	0.026
		(0.292)	(0.146)	2.0	52	0.028

a) グリニャール試薬とケトンの初期濃度比。 b) ケトンの反応率。 c) 付加・還元生成物比は ¹H-NMRで求めその値をカラムクロマトグラフィーによる単離収率により確認した。 d) 付加・還元生成物比は ¹H-NMRで求めた。

図23 ケトンとグリニャール試薬との反応混合比と 付加・還元生成物比
の関係。



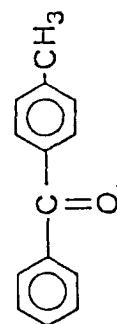
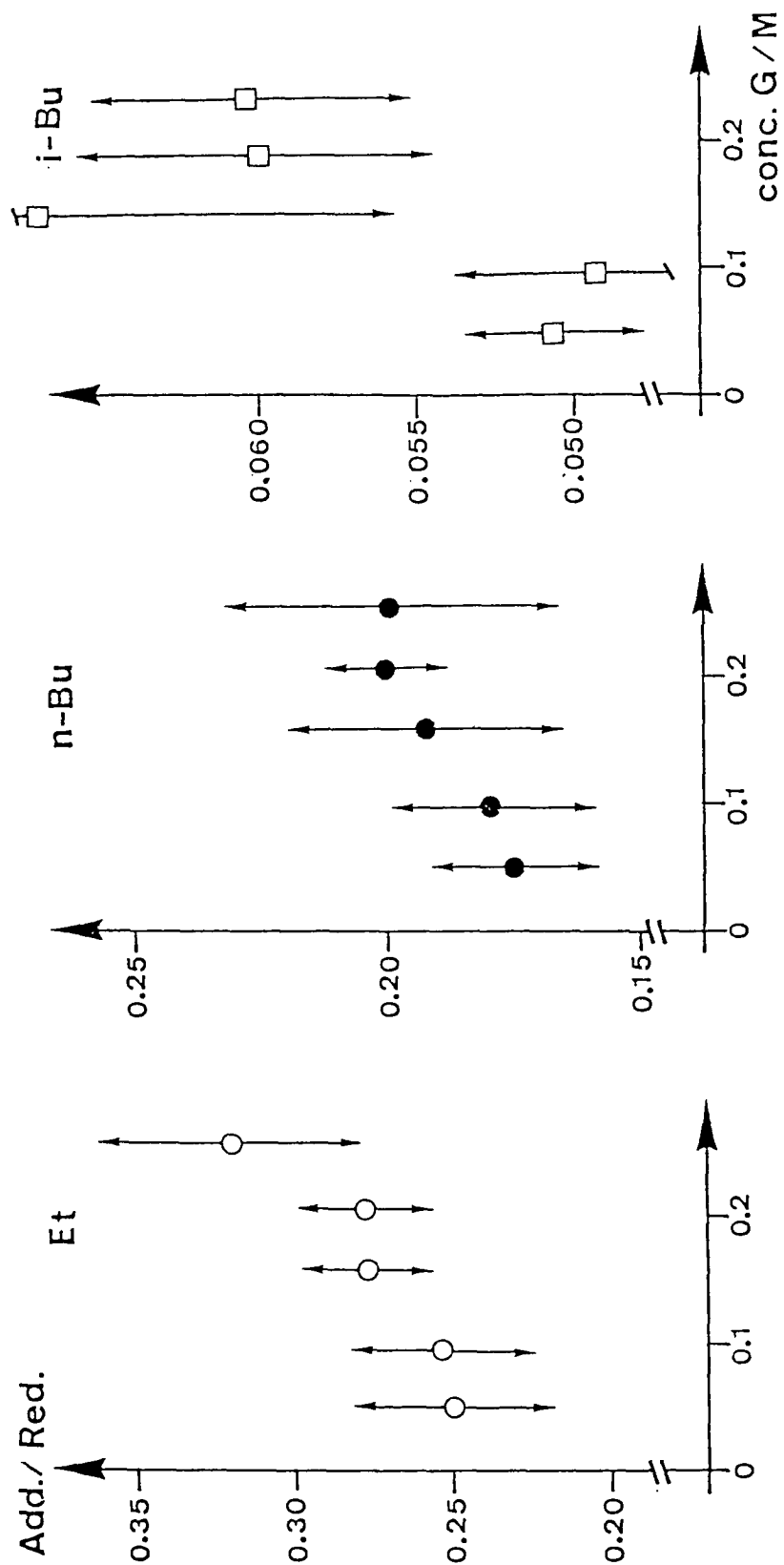
THF中 室温での結果。

表 10 反応溶液の絶対濃度と付加・還元生成物比との関係。

Ketone (M)	Grignard reagent (M)	K / G	Addition /	Reduction
4-Methylbenzophenone				
(0.024)	EtMgBr	0.5	0.250	± 0.015
(0.045)		0.5	0.253	± 0.014
(0.080)		0.5	0.278	± 0.010
(0.105)		0.5	0.278	± 0.011
(0.131)		0.5	0.320	± 0.020
(0.024)	n-BuMgBr	0.5	0.172	± 0.008
(0.045)		0.5	0.180	± 0.009
(0.079)		0.5	0.186	± 0.013
(0.102)		0.5	0.202	± 0.005
(0.127)		0.5	0.199	± 0.015
(0.023)	iso-BuMgBr	0.5	0.051	± 0.001
(0.042)		0.5	0.049	± 0.002
(0.073)		0.5	0.068	± 0.003
(0.094)		0.5	0.060	± 0.003
(0.155)		0.5	0.060	± 0.002

THF中 室温での結果。

図24 反応溶液の絶対濃度と 付加・還元生成物比の関係。

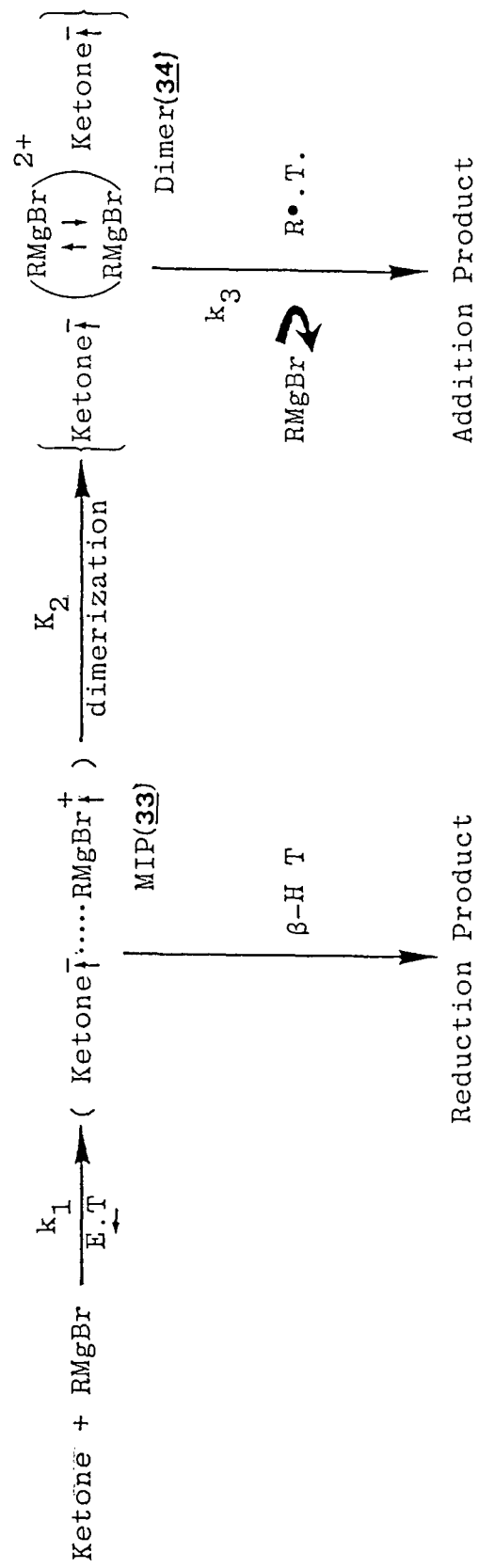


THF中 室温での結果。

表 11 THF 溶媒と DEE 溶媒での付加・還元生成物比の差。
(Ketone/RMgBr = 0.5)

Ketone (M)	RMgBr (M)	Solvent	Add./Red. ratio
fluorenone (0.079)	EtMgBr (0.159)	DEE	3.81 ± 0.20
fluorenone (0.079)	EtMgBr (0.157)	THF	2.58 ± 0.18
benzophenone (0.079)	EtMgBr (0.159)	DEE	1.55 ± 0.09
benzophenone (0.079)	EtMgBr (0.157)	THF	0.214 ± 0.018
4-Me-Bp (0.079)	EtMgBr (0.159)	DEE	2.79 ± 0.10
4-Me-Bp (0.079)	EtMgBr (0.157)	THF	0.294 ± 0.017

室温での結果。 4-Me-Bp: 4-methylbenzophenone DEE: diethyl ether



3. 反応の機構

以上に述べてきた研究により、ケトンのグリニャール反応の機構に関して以下のことを明らかにした。

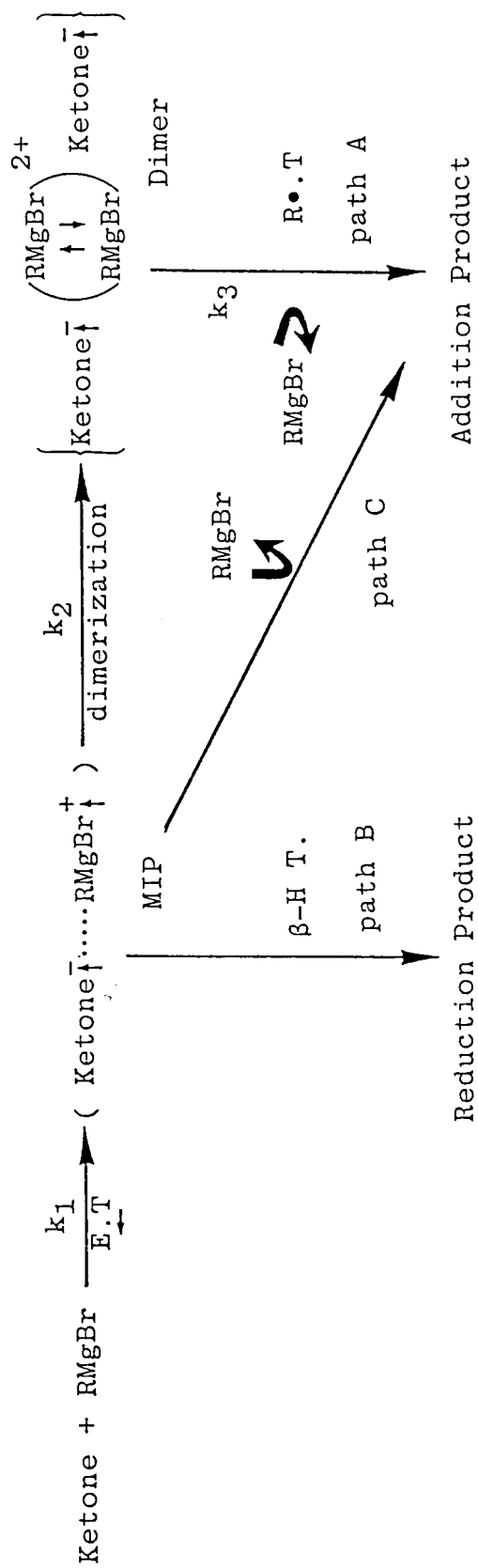
1. グリニャール反応は熱的な電子移動により開始するラジカル反応であり、電子移動→アルキル（又はアリール）ラジカル移動と反応は段階的に進行する。

2. 最初の電子移動過程により生じた安定反応中間体ラジカル種は、グリニャール試薬のカチオン部で会合した二量体構造を持つ。中間体はこの二量体構造であることによりそのグリニャール試薬カチオン部はもはやカチオンラジカルではないので、安定な中間体として存在し得る。

3. 通常のグリニャール付加反応におけるアルキル（又はアリール）ラジカルの移動過程には、最初に電子をケトンに与えたグリニャール試薬の他に、もう一分子のグリニャール試薬の作用が必須である。また、副反応である還元反応においては一分子のケトンに対して一分子のグリニャール試薬のみが作用している。

申請者はこれらの結果を基に、ケトンのグリニャール反応が、以下に示すようなスキーム 14 で進行していることを明らかにした。

ただし、スキーム 14 において path A, path B による主反応経路は明らかにされたが、path C の存否を確定するには至っていないことを付け加える必要がある。



4. 実験の部

融点は柳本融点計を用いて測定した未補正の値である。 ^1H -NMRは日本電子JNM-PS-100型核磁気共鳴装置を使用し、化学シフトの値はテトラメチルシランを内部標準($\delta=0$)に用いて決定した。 ^{13}C -NMRは日本電子JNM-FX400型FT核磁気共鳴装置を使用し、化学シフトの値は CDCl_3 ($\delta=76.85$)を内部標準に用いて決定した。IRスペクトルは日本分光IRA-1型赤外分光光度計を、可視・紫外吸収スペクトルは島津UV-200 および島津UV-160型分光光度計を、マススペクトルは日本電子JNM-DX-300型質量分析計を用いて測定した。

ESRは、日本電子PE-3X型ESR装置にES-SCXA X-bandマイクロ波ユニットをつけたもの、および日本電子JES-FE1XG X-band ESR装置を用いて測定した。

ストップフローは、ユニオン技研RA-103ストップフロー装置にRA-451データー処理装置と組み合わせたもの、および大塚電子RA-401ストップフロー分光光度計にRA-415データー処理装置を組み合わせたものを用いた。

カラムクロマトグラフィーには、ワコーゲルC-200シリカゲルを、薄層クロマトグラフィーにはメルクKieselgel HF254を用いた。反応溶媒以外の溶媒は市販品を単蒸溜して用いた。

4・1 反応溶媒 グリニャール試薬 基質ケトンの調製

THF、MTHF、DEEは市販のものをベンゾフェノン・ナトリウムケチルを用いて乾燥し、蒸溜したものを用いた。

グリニャール試薬はアルゴン気流下 0°C でマグネシウム過剰の反応条件下、常法²⁾に従い合成した。金属マグネシウムとしては、グリニャール反应用マグネシウム ($\text{Mg} > 99.5\%$) か、高純度マグネシウム ($\text{Mg} > 99.995\%$) を用いた。プロモベンゼン、エチルプロミド、n-ブチルプロミド等は、市販の特級試薬を蒸溜して用いた。メチルブ

ロミドは市販の特級試薬を気体にして用いた。グリニャール試薬の濃度は Gilman の方法により決定した。⁵¹⁾ グリニャール試薬の保存は、アルゴンで置換した丸底フラスコに三方コックを付け外気と遮断し、その容器中にグリニャール試薬の溶液を入れ、その容器を冷暗所に保存した。

ベンジル (1) は、ベンゾインの空気酸化により得たものを四塩化炭素中で 4 回再結晶したものを⁵²⁾ 用いた。

benzil 1,: m.p. 95.2 °C; IR(KBr) 1670 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.4-7.7(m,6H) 8.0(m,4H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 128.8, 129.7, 132.8, 134.7, 194.3; MS(rel.Int.) 77(50) 105(100) 210(5).

フルオレノン (17) は、市販の特級フルオレノンをエタノールから再結晶して得た。

fluorenone 17,: m.p. 84 °C; $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ δ 7.05-7.6(m,8H) ppm; MS(rel.Int.) 76(17) 152(32) 180(100)

1-メチルフルオレノン (18) は、2-アミノ-2-メチルベンゾフェノンから Ullmann 合成により得たものをメタノールから再結晶した。⁵³⁾

1-methylfluorenone 18,: m.p. 98.5 °C; $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ δ 2.6(s,3H) 6.9-7.6(m,7H) ppm; MS(rel.Int.) 165(58) 194(100).

ベンゾフェノン (19) は、市販の特級ベンゾフェノンを四塩化炭素およびエタノール中で再結晶して得た。

benzophenone 19,: m.p. 48.0 °C; $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ δ 7.4-7.8 (m,10H) ppm; MS(rel.Int.) 77(98) 105(100) 181(31) 182(98).

2-メチルベンゾフェノン (20) は、ベンゼンと塩化オートルオイルとの塩化アルミニウムを用いた Friedel-Crafts 反応により合成したものを、減圧蒸溜を 2 度行い得た。

2-methylbenzophenone 20.: b.p. 140 °C(12 Torr); $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$
 δ 2.3(s, 3H) 7.0-7.8(m, 9H) ppm; MS(rel. Int.) 77(54) 91(33)
 105(24) 119(29) 195(100) 196(73)

4-メチルベンゾフェノン²⁰はトルエンと塩化ベンゾイルとの塩化アルミニウムを用いた Friedel-Crafts 反応により合成したものを、エタノール中で再結晶して得た。

4-methylbenzophenone; m.p. 52 °C; $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ δ 2.5(s, 3H)
 7.3-7.9(m, 9H) ppm; MS(rel. Int.) 77(62) 105(46) 119(100)
 196(44)

4・2 反応容器

反応は特記するもの以外、すべて図25のようなガラス製の反応容器中で行った。

反応サンプルは以下のようにして作った。まずAの部分をアルゴン・ガスで完全に置換し、そこへグリニャール試薬を注射器を用いて導入する。これを真空ラインへつなぎ完全に脱気した後に封じ切る。つぎにA部をB部の枝と接続し、B部にケトンを入れ真空ラインで脱気後、乾燥脱気溶媒を真空蒸溜して導入し、さらに脱気してから封じ切る。このようにしてグリニャール試薬とケトンの溶液とがブレイカブルシール(C)を隔てて乾燥脱気条件で存在する反応容器ができあがる。

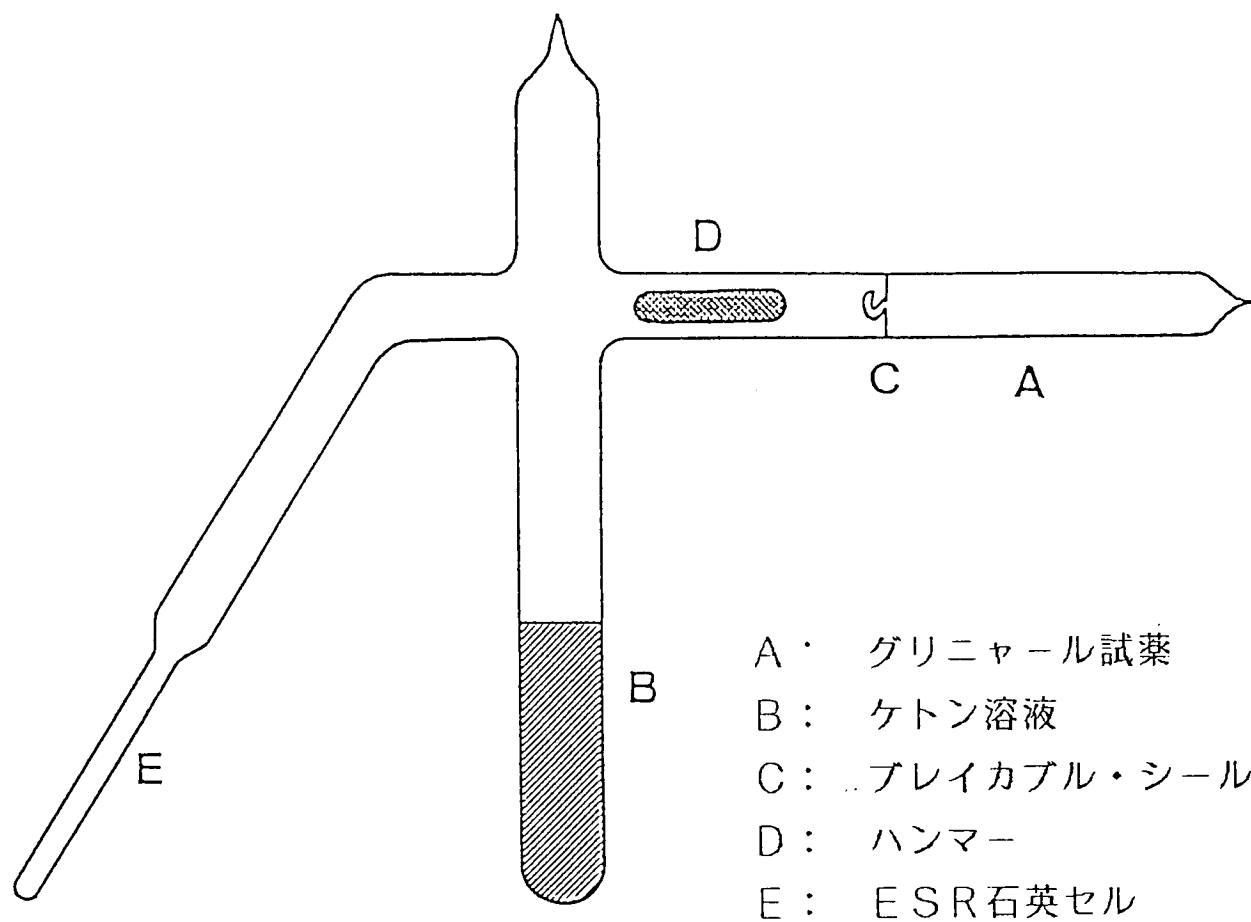
反応は、ハンマー(D)でブレイカブルシール(C)を割り、2つの溶液を混合することにより開始する。

可視吸収スペクトル用のサンプルは、Eの部分を石英、又は硬質ガラスの方形セルにした。

反応生成物の分析を行う場合には、B部に枝を増やし、そこへ真空脱気した NH_4Cl 水溶液の入ったブレイカブルシール付きアンプルチューブをA部と同じようにとりつけ、それを反応の終了、生成物塩の加水分解に用いた。

ケトンのメタルケチルの観測には、グリニャール試薬に代えて Aの部分に金属カリウム、金属ナトリウム、金属リチウムの鏡面を作り、それとケトンとを反応させた。マグネシウムケチルは、Aの部分にMg-Hgアマルガムを入れて反応させて得た。

図25 反応容器



4・3 ESR法による測定

ESRの観測における、超微細結合定数などの標準として Mn^{2+} マーカーと、Fremy 塩を用いた。ラジカルの絶対濃度の標準としては、1, 1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジル (DPPH) 溶液を用いた。

ベンゾフェノンの反応における超微細結合定数の決定には、文献11の方法により得られる安定なベンゾフェノンのMgBrケチルを二次標準に用いた。ESRスペクトルは通常一次微分形で観測したが、超微細結合定数の決定のときには二次微分形で観測することにより精度を上げた。求めた結合定数は3回以上の実験による5～11回の測定の平均値である。

液体窒素温度におけるESRの測定は、専用のデュワー瓶に液体窒素を満たし、そこへ図25のサンプルチューブのESRセル部(E)を入れ、それをESR装置のキャビティに導入した。^{54, 55)}

4・4 反応速度定数の決定

速い反応 (一次の速度定数が 0.5 s^{-1} 以上) の場合はストップフロー法で、遅い反応 (一次の速度定数が 1 s^{-1} 以下) の場合は可視吸収スペクトル用のサンプルを島津UV-160のTime Scanモードで測定することによりその反応速度定数を求めた。反応速度定数は、すべてグリニャール試薬が大過剰の条件で 25°C で求めた値である。

一次の反応速度定数は、5回以上の実験により求めた。そして、二次の速度定数は、3つ以上の異なった条件における擬一次の速度定数から求めた。

4・5 反応生成物の定量

反応生成物の定量には主にNMRを用いた。 ^1H -NMRによる分析が可能な場合には、内部標準を用いてその生成量を積分比から決定した。 ^{13}C -NMRによる分析

は、濃度が既知の溶液から検量線を作り、それを用いてまったく同じ条件で測定することにより誤差を小さくした。NMRによる分析の結果は、カラムクロマトグラフィーによる単離、ひょう量により確認した。

少量しか得られない物質は、カラムクロマトグラフィーにより単離した後に、内部標準を用いてNMRの積分比より定量した。この方法により2.5 mmol量の反応では、0.05%量のビフェニル、ケトンの二量体が確認できる。

4・6 個々の反応について

4・6-1 ベンジルの反応

PCRとGCRのESR法による測定は、通常の方法により行った。ラジカル種の絶対濃度は、測定当日に作った同じ条件の、既知濃度のDPPHサンプルの吸収曲線との積分比より求めた。⁵⁵⁾ 吸収曲線とその面積は、ESRの変調幅を0.5 mTにして得たなだらかな一次微分曲線から計算により求めた。

a) PhMgBrとの反応

反応生成物の生成量は、 ^{13}C -NMRにより決定し、カラムクロマトグラフィーによる単離収率により確認した。図7の値は3回の実験の平均値である。この反応については、そのビフェニルの生成量についても検討したが、その量は用いたグリニャール試薬の0.05%以下であり、用いたグリニャール試薬を単に水と反応させた場合の量と同程度であった。反応容器中に酸素が若干量残っている条件で反応を行うと、2~4%のビフェニルが生成した。このビフェニルは単離した後、市販のビフェニルと混溶しその融点(70℃)が変化しないことより確認した。

α -phenylbenzoin 4a,: m.p. 88 °C; IR(KBr) 1663 3490 cm^{-1} ;
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.0(s,1H) 7.0-7.8(m,15H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ
 84.9, 128.0, 128.1, 128.2, 130.6, 132.8, 135.0, 141.8, 200.7
 ppm; MS(rel Int.) 77(55) 105(100) 182(11) 183(81) 184(13)
 288(3)

1,1,2,2-tetraphenylethane-1,2-diol 5a,: m.p. ~200 °C(dec.);
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.0(br,2H) 7.0-7.6(m,20H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ
 82.9, 126.8, 127.1, 128.4, 144.0 ppm; MS(rel.Int.) 77(47)
 78(24) 105(40) 107(30) 121(100*) 122(100) 181(20) 182(3)

b) MeMgBr との反応

反応生成物比は、 $^1\text{H-NMR}$ により決定し、カラムクロマトグラフィーによる単離収率により確認した。収率を表12によとめる。

表12 反応生成物比 (%)

run	B/G ratio	benzil	α -methylbenzoin	2,3-diphenyl- butane-2,3- diol	
				d,l	meso
1 ^a	2.0	52	47	1	<0.2
2 ^a	1.0	6	91	3	<0.5
3 ^a	0.5	0	26	63	11

2 回の実験の平均値

α -methylbenzoin 4b.: m.p. 66-67 °C; IR(CDCl₃) 1663 3440 cm⁻¹;
¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.9(s, 3H) 4.8(br, 1H) 7.2-7.9(m, 10H) ppm;
 MS(rel. Int.) 77(100*) 78(100*) 105(100*) 121(100*) 122(100*)
 208(80) 226(8).

2,3-diphenylbutane-2,3-diol 5b, (dl体メソ体の混合物): m.p. 116-118 °C;
¹H-NMR(CDCl₃) dl体 δ 1.6(s, 6H) 2.3(s, 2H) 7.2-7.3(s, 10H) ppm,
 メソ体 δ 1.5(s, 6H) 2.6(s, 2H) 7.2-7.3(s, 10H) ppm;
 MS(rel. Int.) 混合物 121(100) 205(100*) 206(100*) 207(100*)
 208(100*) 209(100*) 242(8)

c) EtMgBrとの反応

反応生成物量比は、¹H-NMRにより決定し、カラムクロマトグラフィーで単離、決定した。また安息香酸エチルエステルは単離後マススペクトル等で確認した。

α -ethylbenzoin 4c.: m.p. 67.5-68.3 °C; IR(CDCl₃) 1663 3440 cm⁻¹;
¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.9(t, 3H) 2.4(q, 2H) 4.7(s, 1H) 7.0-7.8(m, 10H) ppm;
 MS(rel. Int.) 105(100*) 135(100*) 221(100*) 222(100*) 223(100*) 224(100) 240(16).

3,4-diphenylhexane-3,4-diol 5c, (dl体メソ体の混合物): m.p. 116-118 °C;
¹H-NMR(CDCl₃) dl体 δ 0.6(t, 6H) 2.1(s, 2H) 2.3(m, 4H) 7.2(br, 10H) ppm,
 メソ体 δ 0.6(t, 6H) 1.5(m, 4H) 1.6(s, 2H) 7.2(br, 10H) ppm;
 MS(rel. Int.) 57(52) 135(100) 136(51) 270(tr)

ethyl benzoate: IR(NaCl) 1700 cm⁻¹; ¹H-NMR(CCl₄) δ 1.4(t, 3H) 4.4(q, 2H) 7.5(m, 3H) 8.1(m, 2H) ppm;
 MS(rel. Int.) 77(100) 84(70) 105(85) 119(13) 122(19) 150(11).

反応の後処理をアルゴン気流下で行うと、ベンゾイン・エチルエーテルが得られた。
これは標準サンプルの $^1\text{H-NMR}$ との比較より同定した。

benzoin ethyl ether 6,: m.p. 58 °C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.3(t, 3H) 3.6(q, 2H) 5.6(s, 1H) 7.0-8.0(m, 10H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 芳香族環部は除く δ 15.2, 64.8, 86.3, 196.8 ppm.

アルゴン下で反応の後処理を行った直後に $^1\text{H-NMR}$ 法で観測すると、上記のスペクトルに似た別のスペクトルが重なっているのが見える。この種は $^{13}\text{C-NMR}$ の差スペクトルから、カルボニル炭素を持たないこと、オレフィン炭素を持つこと、さらに時間の経過により 6 に変化することより 1, 2-ジフェニル-2-メトキシエチレン-1-オール 7 であると推定された。

1,2-diphenyl-2-ethoxyethylene-1-ol 7,: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 差スペクトル δ 1.2(t) 3.6(q) 5.5(br) 7.0-8.0(m); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 差スペクトル δ 14.2, 67.2, 127.5, 127.7, (128 ~ 129ppm は差スペクトルがとれず) 129.0, 129.3, 130.1, 131.3, 133.5, 135.1 ppm.

4・6-2 フルオレノンの反応

中間体ラジカル種はフルオレノン過剰 ($K/G=2.0$) で調製すると比較的安定に得られた。可視吸収スペクトルは、過剰量分のフルオレノンの吸収スペクトルとの差スペクトルである。

a) MeMgBrとの反応

反応生成物は、付加生成物である9-メチルフルオレン-9-オール 21aのみであり、還元生成物は $^1\text{H-NMR}$ では確認されなかった。

9-methylfluorene-9-ol 21a, : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.7(s, 3H) 2.0(br, 1H) 7.2-7.6(m, 8H) ppm; MS(rel Int.) 91(38) 152(84) 153(58) 178(75) 181(100) 196(68).

b) EtMgBrとの反応

反応生成物は付加物である9-エチルフルオレン-9-オール 21bと還元生成物である9-フルオレノール 21dであった。

9-ethylfluorene-9-ol 21b, : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.5(t, 3H) 2.1(br, 1H) 2.2(q, 2H) 7.1-7.6(m, 8H) ppm; MS(rel Int.) 152(29) 165(22) 181(100) 191(34) 192(60) 210(16).

9-fluorenol 21d, : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.0(br, 1H) 5.5(br, 1H) 7.2-7.6(m, 8H) ppm; MS(rel Int.) 77(20) 78(100) 181(21) 182(10)

c) n-BuMgBrとの反応

反応生成物は付加物である9-ブチルフルオレン-9-オール 21cと還元生成物であった。

9-butylfluorene-9-ol 21c, : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.7(t, 3H) 0.9-1.3(m, 4H) 1.5(br, 1H) 2.1(m, 2H) 7.2-7.7(m, 8H) ppm; MS(rel.Int.) 152(40) 165(94) 181(100) 182(19) 191(6) 238(10).

4・6-3 1-メチルフルオレノンの反応

中間体ラジカル種はグリニャール試薬過剰の条件でもかなり安定に得られた。中間体の減衰はESRを用いて追跡した。

a) MeMgBrとの反応

反応生成物は、付加生成物である1, 9-ジメチルフルオレン-9-オールのみであった。

1,9-dimethylfluorene-9-ol 22.: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.8(s, 3H) 1.9(br, 1H) 2.6(s, 3H) 6.9-7.6(m, 7H) ppm; MS(rel Int.) 152(18) 165(31) 195(100) 210(33)

4・6-4 ベンゾフェノンの反応

中間体ラジカル種は、ベンジルやフルオレノン類の場合に比べて不安定であり、ベンゾフェノン過剰の条件でも反応開始後10分から数十分でESR法による観測は不能になった。室温でのラジカルの寿命は $\text{MeMgBr} < \text{PhMgBr} < \text{EtMgBr} = \text{i-PrMgBr}$ の順に長くなる。二量化生成物5aの標準サンプルは、ベンゾフェノンの光二量化反応⁵⁶⁾あるいはベンジルとPhMgBrとの反応により得た。

a) MeMgBrとの反応

反応生成物は、付加生成物である1, 1-ジフェニルエタノール23aのみであった。還元生成物、あるいは二量化生成物の存在は確認できなかった。

1,1-diphenylethanol 23a.: $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ δ 1.8(s, 3H) 2.7(br, 1H) 7.0-7.6(m, 10H) ppm; MS(rel, Int) 105(61) 165(69) 180(100) 183(86) 198(11).

b) EtMgBrとの反応

反応生成物は、付加生成物である1, 1-ジフェニルプロパノール 23b、と還元生成物であるベンズヒドロール 23dであった。

1,1-diphenylpropanol 23b.: $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ δ 0.8(t, 3H) 1.8(br, 1H) 2.3(q, 2H) 7.1-7.4(m, 10H) ppm; MS(rel.Int.) 105(60) 183(100) 184(16) 194(14) 212(3)

benzhydrol 23d.: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.4(br, 1H) 5.8(s, 1H) 7.1-7.4(br, 10H) ppm; MS(rel.Int.) 105(100) 183(24) 184(59)

c) n-BuMgBrとの反応

反応生成物は、付加生成物である1, 1-ジフェニルペンタノール 23cと還元生成物であるベンズヒドロール 23dであった。

1,1-diphenylpentanol 23c.: $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ δ 0.9(t, 3H) 1.2(m, 4H) 2.2(m, 2H) 2.6(br, 1H) 7.0-7.4(m, 10H) ppm; MS(rel.Int.) 105(66) 167(100) 183(72) 239(2) 240(tr)

4・6-5 2-メチルベンゾフェノンの反応

中間体ラジカル種はケトン過剰の条件で比較的安定であり、数時間の間ESRでの観測が可能であった。2-メチルベンゾフェノンは室温では液体なので、既知濃度のTHF溶液にしたものを、十分に乾燥アルゴン置換した反応容器に導入した。

a) MeMgBrとの反応

反応生成物は、付加生成物である1-フェニル-1-(オートリル)エタノール 24のみであった。還元生成物の存在は $^1\text{H-NMR}$ 法では確認できなかった。

1-phenyl-1-(o-tolyl)ethanol 24,: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.8(s,3H) 1.9(s,3H) 2.0(br,1H) 7.0-7.7(m,9H) ppm; MS(rel.Int.) 105(44) 119(21) 178(44) 179(100) 194(48) 197(84) 212(12).

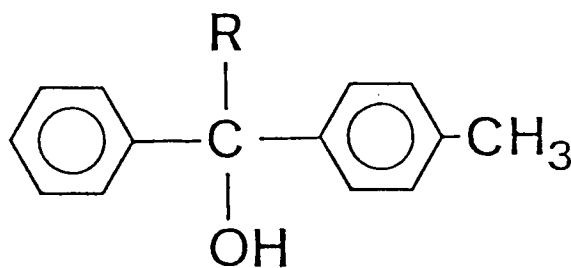
4・6-6 4-メチルベンゾフェノンの反応

グリニャール試薬との反応中間体ラジカル種は、室温では高濃度にならず、ケトン過剰の条件でも数分以内にESRによる観測は不能になった。

a) MeMgBr との反応

反応生成物は付加生成物である1-フェニル-1-(p-トリル)エタノール35aのみであった。還元生成物の存在はやはり確認できなかった。

1-phenyl-1-(p-tolyl)ethanol 35a,: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.7(s,3H) 2.3(s,3H) 2.5(br,1H) 6.9-7.4(m,9H) ppm; MS(rel.Int.) 105(49) 178(24) 179(51) 194(34) 197(100) 212(14).



35

- a R = Me
- b R = Et
- c R = n-Pr
- d R = n-Bu
- e R = iso-Bu
- f R = H

b) EtMgBrとの反応

反応生成物は、付加生成物である1-フェニル-1-(p-トリル)プロパノール 35b と還元生成物である4-メチルベンズヒドロール 35f であった。

1-phenyl-(p-tolyl)propanol 35b, : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.8(t, 3H) 1.7(br, 1H) 2.2(q, 2H) 2.3(s, 3H) 6.9-7.4(m, 9H) ppm; MS(rel.Int.) 105(91) 115(44) 119(47) 178(21) 193(50) 197(100) 208(71) 224(6).

4-methylbenzhydrol 35f, : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.3(s, 3H) 3.2(br, 1H) 5.5(s, 1H) 7.0-7.2(m, 9H) ppm; MS(rel.Int.) 105(100) 119(97) 183(39) 197(23) 198(77).

c) n-PrMgBrとの反応

反応生成物は、付加生成物である1-フェニル-1-(p-トリル)ブタノール 35c と還元生成物であった。

1-phenyl-1-(p-tolyl)butanol 35c, : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.9(t, 3H) 1.3(m, 2H) 1.7(br, 1H) 2.2(m, 2H) 2.3(s, 3H) 6.9-7.4(m, 9H) ppm; MS(rel.Int.) 105(42) 119(21) 197(100) 207(41) 222(38) 240(6)

d) n-BuMgBrとの反応

反応生成物は、付加生成物である1-フェニル-1-(p-トリル)ペンタノール 35d と還元生成物 35f であった。

1-phenyl-1-(p-tolyl)pentanol 35d,: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.9(t,3H) 1.3(m,4H) 1.9(s,1H) 2.1(m,2H) 2.3(s,3H) 6.9-7.4(m,9H) ppm;
 MS(rel.Int.) 105(88) 119(82) 165(14) 196(100) 197(93) 198(83) 237(21) 254(3)

e) iso-BuMgBrとの反応

反応生成物は、大量の還元生成物と微量の付加生成物35eであった。付加生成物を単離することはできなかった。

3-methyl-1-phenyl-1-(p-tolyl)butanol 35e,: (35fとの混合物の NMRスペクトルから) $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ δ 0.8(d) 1.8(m) 2.1(m) 2.3?(s) 2.4(br) 7.0-7.4?(m).

5. 引用文献

- 1) V Grignard, Ann.Chim ,Ser 7, 24, 433 (1901)
- 2) 桜井英樹, "新実験化学講座 12. 有機金属化学" 丸善, 東京, (1976) 4章.
- 3) 山本嘉則, 成田吉徳, "有機化学講座 6 有機金属化学" 丸善, 東京, (1983)
- 4) 丸山和博. 化学. 20.686,804 (1965)
 大久保正夫, 丸山和博. 化学. 30,780.878,946 (1975)
 大久保正夫, 丸山和博. 化学. 35.338,467 (1980)
- 5) R.T.Morrison and R.N Boyd, "Organic Chemistry",5th ed., Allyn
 Bacon, Boston,(1987),chap 17
- 6) F F Blicke and L.D Powers, J.Am.Chem.Soc , 51. 3378 (1929)
- 7) K.Maruyama, Bull Chem.Soc.Jpn., 37, 897 (1964);
 K.Maruyama, Bull Chem.Soc.Jpn., 37, 1013 (1964)
- 8) G.A.Russell, E.G.Janzen, and E.T Storm, J.Am.Chem.Soc , 86,
 1807 (1964)
- 9) C.Blomberg and H.S.Mosher, J Organomet Chem., 13, 519 (1968);
 C.Blomberg, R.M.Salinger, and H.S.Mosher, J.Org.Chem., 34,
 2385 (1969)
- 10) E.C.Ashby, F W.Walker, and H.M.Neumann, Chem.Comm., 1970,
 330;
 E.C.Ashby, H.M.Neumann, F.W.Walker, J.Laemmle,and L C Chao,
 J.Am.Chem Soc. 95, 3330 (1973);
 E.C.Ashby, J?Laemmle, and H.M.Neumann, Acc Chem.Res., 7,272
 (1974);
 E C.Ashby, T L.Wiesemann, J S Bowers Jr , and J T.Laemmle,
 Tetrahedron Lett , 1976, 21
- 11) E.C.Ashby, J D.Buhler, I G.Lopp,T L Wiesemann, J.S.Bowers Jr ,
 and J T Laemmle, J.Am Chem Soc., 98, 6561 (1976);
 E.C.Ashby, I G.Lopp. and J D Buhler, J.Am Chem.Soc , 97, 1964
 (1975);
 I G.Lopp, J D Buhler, and E C.Ashby, J.Am Chem Soc., 97, 4966
 (1975)
- 12) E.C.Ashby, J Laemmle, and H.M.Neumann, J Am Chem Soc., 93.
 4601 (1971);

- E.C.Ashby, J Laemmle, and H.M.Neumann, J Am.Chem.Soc., 94, 5421 (1972)
- 13) V I Savin, I D.Temyanov, and F.D Yambushov, Zh.Org.Khim., 11, 1238 (1975)
- 14) T Holm and I Crossland, Acta Chem.Scand , 25, 59 (1971);
T Holm, J Chem.Soc.Perkin Trans.2, 1981, 464;
T Holm, Acta Chem.Scand , B37, 567 (1983)
- 15) E.C.Ashby and J.S.Bowers Jr , J.Am.Chem Soc , 99, 8504 (1977);
E C.Ashby and J.R.Bowers Jr , J Am.Chem.Soc , 103, 2242 (1981);
E.C.Ashby and A.B Goel, J.Am.Chem.Soc , 103, 4983 (1981)
- 16) H.O.House, W.L.Respess, and G.M.Whitesides, J.Org.Chem , 31, 3128 (1966);
H.O.House and M.J Umen, J Org.Chem., 38, 3893 (1973);
H.O House and K.A.J.Snoble, J Org Chem , 41, 3076 (1976);
H.O House, Acc.Chem.Res , 9, 59 (1976)
- 17) E.C.Ashby, A.B.Goel, and R.N.DePriest, J Am.Chem.Soc., 102, 7780 (1980);
E.C.Ashby, A.B.Goel, R.N.DePriest, and H.S Prasad, J.Am Chem. Soc , 103, 973 (1981);
P.Michaud, D.Astruc, and J H.Ammeter, J.Am.Chem.Soc , 104, 3755 (1982)
- 18) L.Eberson, Acta Chem.Scand , B38, 439 (1984)
- 19) T Holm, Acta Chem.Scand., B36, 266 (1982)
- 20) T Holm, Acta Chem Scand., B41, 278 (1987)
- 21) W.Kaim, Acc Chem.Res , 18, 160 (1985)
- 22) K.Maruyama and T.Katagiri, J.Am.Chem.Soc., 108, 6263 (1986)
- 23) K.Maruyama and T.Katagiri, "Physical Organic Chemistry 1986 - Studies in Organic Chemistry 31"ed.by M Kobayashi, Elsevier, Amsterdam (1987)p219
- 24) K.Maruyama, J Hayami, and T Katagiri, Chem Lett , 1986, 601
- 25) K.Maruyama and T Katagiri, Chem.Lett , 1987, 731
- 26) K.Maruyama and T.Katagiri, Chem.Lett , 1987, 735
- 27) K.Maruyama and T Katagiri, Journal of Physical Organic Chemistry, 掲載予定.
- 28) K.Maruyama and T Katagiri, Chem.Lett , 投稿中.

- 29) B.Eistert and L.Klein, Chem.Ber , 101, 900 (1968)
- 30) E.Muller, F.Gunter, K.Scheffler, P.Ziemek, and A.Rieker, Annalen, 688, 134 (1965)
- 31) G.A.Russell, "Radical Ions", ed.by E.T Kaiser, L.Kevan, Interscience, New York, (1968) chap 3
- 32) R.Dehl and G.K.Fraenkel, J.Chem.Phys , 39, 1793 (1963)
- 33) N.Hirota, "Radical Ions", ed.by E.T.Kaiser, L.Kevan, Interscience, New York, (1968) chap.2.
- 34) S.Emori, D.Weri, and K.S.Wan, Chem Phys.Lett , 84, 513 (1981)
- 35) N.Hirota and S.I.Weissman, J.Am.Chem.Soc , 86, 2538 (1964)
- 36) T Takeshita and N Hirota, J.Am.Chem.Soc., 93, 6421 (1971)
- 37) B.J.McClelland, Trans.Faraday Soc., 57, 1458 (1961)
- 38) R.D.Shannon and C.T Prewitt, Acta Cryst , B25, 925 (1969)
- 39) H.V.Carter, B.J.McClelland, and E.Warhurst, Trans.Faraday Soc , 56, 455 (1960)
- 40) 栗田雄喜生, "電子スピン共鳴入門" 講談社, 東京 (1975)
桑田敬治, 伊藤公一, "電子スピン共鳴入門" 南江堂, 東京 (1980)
- 41) 広海啓太郎, "酵素反応解析の実際" 講談社, 東京 (1978)
- 42) 吉田清美, 小笠原正明, 吉田宏, 北海道大学工学部研究報告 78, 155 (1976)
- 43) C.R.Noller, W.E.Grebe, and L.H.Knox, J.Am.Chem.Soc., 54, 4690 (1932)
- 44) M.S.Kharasch and S Weinhouse, J.Org Chem., 1, 209 (1936)
- 45) C.G Swain and H.B.Boyles, J.Am.Chem.Soc., 73, 870 (1951)
- 46) J.Miller, G Gregoriou, and H.S.Mosher, J.Am.Chem Soc , 83, 3966 (1961);
M.Anteunis, J.Org.Chem., 26, 4214 (1961)
- 47) J D.Morrison and G.Lambert, J Org.Chem , 37, 1034 (1972)
- 48) T.Holm. Acta Chem.Scand., 27, 1552 (1973);
T.Holm and I.Crossland, Acta Chem.Scand., B33, 421 (1979)
- 49) F W Walker and E.C.Ashby, J.Am.Chem.Soc., 91, 3845 (1969);
E.C.Ashby, Bull Soc Chim.Fr , 1972, 2133;
E.C.Ashby, J Laemmle, and H.M.Neumann, Acc Chem.Res , 7, 272 (1974)
- 50) J K.Kochi, "Organometallic Mechanisms and Catalysis", Academic Press, New York, (1978) chap 16

- 51) H.Gilman, E.A.Zoellner, and J B.Dichey, J.Am.Chem.Soc., 51, 1576 (1929)
- 52) "Organic Synthesis , Wiley, New York, Collect Vol 1,p87
- 53) W.C.Lothrop and P.A.Goodwin, J.Am.Chem.Soc , 65, 363 (1943)
- 54) N.Hirota and S I.Weissman, Mol.Phys., 5, 537 (1962)
- 55) 石津和彦, " 実用ESR入門" 講談社, 東京(1981) 2章2節.
- 56) W.D.Cohen, Rec.Trav.Chim., 39, 243 (1920)

6. 謝辞

本研究を行うにあたり、終始御指導御鞭撻をいただきました 京都大学理学部
丸山和博教授に心より感謝申し上げます。

ストップフロー装置の使用、ならびに反応速度論について御教授下さいました
京都大学教養部 速水醇一教授に感謝いたします。

ラジカルイオン対の構造に関して有意義な議論をして下さいました 京都大学理学部
広田麦教授に感謝いたします。

さらに、常に叱咤 激励 議論していただいた 京都大学理学部 小野昇助教授
成田古徳助教授 大須賀篤弘助教授 民秋均助手、ならびに 元京都大学理学部
山本嘉則助教授 大槻哲夫助手 小川琢治博士 宇野英満博士 田井誠司博士
古田弘幸博士をはじめ有機化学研究室ならびに集合有機分子機能研究室の皆様
御礼申し上げます。